Aus der Abteilung für präventive Gynäkologie und Familienplanung
der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. P. A. König

WANDEL DER GYNÄKOLOGISCHEN ZYTODIAGNOSTIK DURCH INTENSIVIERUNG DER KREBSFRÜHERKENNUNG UND KREBSVORSORGE

(Beobachtungszeitraum 1970 – 1975)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Johannes Helmle
aus Ellwangen

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0083

Aus der Abteilung für präventive Gynäkologie und Familienplanung
der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. P. A. König

WANDEL DER GYNÄKOLOGISCHEN ZYTODIAGNOSTIK DURCH INTENSIVIERUNG DER KREBSFRÜHERKENNUNG UND KREBSVORSORGE

(Beobachtungszeitraum 1970 – 1975)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Johannes Helmle
aus Ellwangen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Professor Dr. P.A. König

I N H A L T

1. EINLEITUNG 1

1.1 Die zytologische Untersuchung als Methode der Krebsfrüherkennung und Krebsvorsorge bei der Frau 1

1.2 Problematik der Krebsvorsorge durch "mass screening" 3

1.3 Aufgabe und Fragestellung dieser Untersuchung 9

1.4 Material und Methode 11

2. WANDEL DER ZYTOLOGISCHEN BEFUNDE 1970-1975 13

2.1 Gesamtbetrachtung des Materials 13

2.2 Verteilung der zweifelhaften und positiven Befunde auf die verschiedenen Kollektive 17

2.3 Histologische Sicherung der zytologischen Frühdiagnosen . 23

2.3.1 Treffsicherheit der Zytodiagnostik 31

2.3.2 Zytologischer Erst- und Zweitbefund 35

2.4 Klinische Symptomatik und Früherfassung 36

2.4.1 Blutungsschema bei Frauen mit zweifelhaften und positven Befunden 36

2.4.2 Gynäkologischer Untersuchungsbefund und zytol. Ergebnis.. 37

2.4.3 PAPANICOLAOU-Befunde und zytologische Nebenbefunde 40

2.4.4 Einnahme von Ovulationshemmern und zytologischer Befund . 43

3. SOZIOLOGISCHE ASPEKTE DER ZYTOLOGISCHEN PRÄVENTION 45

3.1 Wohnortgröße der Patientinnen (PAP III- V) 45

3.2 Altersverteilung 47

3.3 Kassenzugehörigkeit 53

3.4 Arztwahl 55

4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 57

5. LITERATURVERZEICHNIS 60

1. EINLEITUNG

1.1. Die zytologische Untersuchung als Methode der Krebsfrüherkennung und Krebsvorsorge bei der Frau

"Die Idee der Vorsorgeuntersuchung schlechthin ist ebenso bestechend wie einfach: es gilt, aus einem Kollektiv von Individuen diejenigen herauszufinden, die, ohne es zu wissen, bereits an einer Erkrankung oder deren Vorstadien leiden. Dies setzt die Existenz von Krankheiten mit einem entsprechenden Vor- oder Frühstadium voraus." (NEUMANN, 1971)

Bei der Entstehung des Gebärmutterhalskrebses der Frau gehen dem invasiven Wachstum meist Vor- und Frühstadien voraus, die wegen ihrer körperoberflächennahen Lage und der mit zunehmenden Schweregrad stärker werdenden Abschilferung von Zellmaterial einer Früherkennung zugänglich sind. Sowohl das Plattenepithel- als auch das Adenokarzinom der Cervix uteri entstehen, morphologisch gesehen, über die Wachstumsphasen der verschiedenen Dysplasiegrade und des Carcinoma in situ. (SEIDL, 1974) Die meist kontinuierlichen Übergänge der morphologischen Veränderungen und das zunehmende Durchschnittsalter (Dysplasien 34-36 Jahre, Carcinoma in situ etwa 42 Jahre, Mikrokarzinom etwa 45 Jahre, invasives Karzinom etwa 49-52 Jahre) machen einen Zusammenhang dieser Stadien sehr wahrscheinlich. Da eine kausale Krebsprophylaxe, etwa durch Eliminierung kanzerogener Faktoren, gegenwärtig noch nicht möglich ist und die Fortschritte der Operations- und Bestrahlungstechnik in naher Zukunft keine wesentliche Verbesserung der Heilungsaussichten erwarten lassen, bleibt zur Einschränkung der Erkrankungen an klinisch manifestem, invasiven Uteruskarzinom nur die Krebsvorsorge und die Krebsfrüherkennung. (KÖNIG, 1973)

Mit dem zytologischen Abstrich an der Portio und seiner Färbung nach PAPANICOLAOU steht eine einfache, wiederholbare und treffsichere Methode zur Verfügung, die es gestattet, Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms zu entdecken, die durch einen einfachen Eingriff zu heilen sind. Diese Methode hat zunächst in Amerika und später zunehmend auch in Europa große Verbreitung gefunden. Die Tatsache, daß die Frauen im Rahmen der Zytodiagnostik keinerlei zusätzliche Unannehmlichkeiten auf sich zu nehmen haben, sondern jeder Arzt bei routinemäßigen gynäkologischen Spiegeluntersuchungen Zellabstriche entnehmen und durch ein erfahrenes Laboratorium auswerten lassen kann, macht diese Untersuchung für Reihenuntersuchungen besonders geeignet.

Die Ergebnisse größerer "mass-screening"-Programme (BOYES 1969, CHRISTOPHERSON et al. 1970, KOLSTAD 1969, MÖBIUS et al. 1972, PEDERSEN et al. 1971, RETSCH 1972) haben gezeigt, daß es durch systematische Vorsorgeuntersuchungen unter Einschaltung der Zytodiagnostik möglich ist, das Zervixkarzinom zu einer weitgehend vermeidbaren Krankheit zu machen. Die Erfolge der Prävention in einer aufgeklärten Bevölkerung lassen sich in den U.S.A. an dem Rückgang der Todesfälle an Zervixkarzinomen in 30 Jahren um ein Drittel und alleine von 1950-1960 bei zunehmenden zytologischen Vorsorgeuntersuchungen um 46 % erkennen. BOYES und FIDLER haben 1968 in Britisch-Columbien eine Abnahme des Gebärmutterhalskrebses bei Erfassung von 75 %

der weiblichen Bevölkerung in über 20 Jahren um 85 % feststellen können. Zahlreiche Autoren berichten vom Erfolg der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen auch in kleineren Kollektiven. KÖNIG (1973) beschreibt den Weg von der Krebsfrüherkennung zur Krebsvorsorge bei der Auswertung von Befunden bei Betriebsreihenuntersuchungen über 10 Jahre in einem umgrenzten Patientinnengut. Während bei den Erstuntersuchungen noch 2 % Frauen mit zweifelhaften Befunden und insgesamt 1,2 % Frauen mit verdächtigen Befunden erfaßt wurden, wurden in den folgenden Jahren zunehmend weniger zytologisch suspekte Befunde nach PAPANICOLAOU-Gruppe IV und keine klinisch manifesten Karzinome der PAPANICOLAOU-Gruppe V selektiert.
Da bei der zytologischen Methodik nach Malignitätskriterien am abgeschilferten Zellmaterial gesucht wird, ist eine relativ hohe Übereinstimmung mit der endgültigen, histologisch gesicherten Diagnose gegeben, während zum Beispiel Inspektion und Palpation nur indirekte Hinweise für die Malignität liefern können.
Der Erfolg der präventivmedizinischen Maßnahmen hängt aber nicht nur von den Screening-Methoden ab, sondern auch von epidemiologischen und sozialmedizinischen Umständen.

1.2 Problematik der Krebsvorsorge durch "mass screening"

Durch das 2. Krankenversicherungs-Änderungsgesetz vom 21. Dezember 1970 haben Anspruchsberechtigte der deutschen gesetzlichen Krankenkassen seit dem 1. Juli 1971 die Möglichkeit, ärztliche Früherkennungsuntersuchungen auf Krebs einmal jährlich kostenlos in Anspruch zu nehmen. Für Frauen besteht diese Möglichkeit vom Beginn des 30. Lebensjahres an. Schon vor 1971 gab es verschiedene Vorläuferaktionen, denen es oft an der nötigen Breiten- und Tiefenwirkung mangelte, die aber entscheidend

dazu beitrugen, die Öffentlichkeit mit der Idee der Krebsvorsorge vertraut zu machen. Denn bei Filteruntersuchungen auf Massenbasis müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein, wenn in einem Bevölkerungskollektiv gezielt nach einer bestimmten Erkrankung gefahndet werden soll. Die volksgesundheitliche Bedeutung der Krankheit, geeignete Untersuchungsmethoden, Probleme der Wirtschaftlichkeit der Früherkennungsprogramme und die Teilnahmebereitschaft der Bevölkerung spielen hier eine bedeutende Rolle. (SCHRAGE, 1975)

Was die vielen veröffentlichten Zahlen zur Häufigkeit positiver zytologischer Befunde bei der Früherkennung des Kollumkarzinoms angeht, so gibt PFLANZ (1974) kritisch zu bedenken, daß häufig die beiden epidemiologischen Grundbegriffe Inzidenz und Prävalenz durcheinander gebracht werden. Wenn man zu einem bestimmten Zeitpunkt alle Frauen zytologisch untersucht, erhält man die Prävalenz positiver zytologischer Befunde. Die Höhe der Prävalenz wiederum ist abhängig von der Inzidenz (Neuerkrankungsziffer), von der Krankheitsdauer, von der Heilungsrate und von der Sterberate. Insbesondere die lange Dauer der Krankheit sorgt dafür, daß bei einer Gruppe von Frauen, die erstmals zytologisch untersucht werden, die Prävalenz unerwartet hoch ist. Die jährliche Neuerkrankungsziffer läßt sich laut PFLANZ abschätzen mit Hilfe der Formel, daß die Neuerkrankungsziffer gleich der Prävalenz geteilt durch die Krankheitsdauer ist. Bei einer Dauer von 10 Jahren beträgt also die jährliche Inzidenz nur noch 1/10 der Prävalenz. Das bedeutet, daß bei regelmäßigen Untersuchungen nur noch 1/10 soviele Frauen mit positiven Befunden gefunden werden wie bei einer ersten Untersuchung. Die Kosten sind dann auf den entdeckten Fall umgerechnet 10 mal höher als bei Erstuntersuchungen, ganz abgesehen von den hohen Kosten für die Behandlung von zahlreichen Nebenbefunden.

Da es ja das Ziel ist, möglichst alle Verdachtsfälle in einem Kollektiv zu finden, ist die Teilnahmebereitschaft der Frauen eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der Krebsvorsorgeuntersuchungen. Intensiven Aufklärungsbemühungen und Werbekampagnen dürfte es zu verdanken sein, daß der Informationsgrad über die Möglichkeiten einer Krebsfrüherkennung inzwischen beachtlich hoch ist. Der Landesverband Württemberg zur Erforschung und Bekämpfung des Krebses hat z.B. durch Vorträge, Filme, Telefonauskunft, Verteilung von Merkblättern und Broschüren seit Jahren eine intensive Aufklärung in den Gemeinden und einzelnen Betrieben des Landes gefördert. Dennoch liegen die derzeitigen Beteiligungsraten der vorsorgeberechtigten Frauen nur bei etwa 30-35 %. Dabei gibt es durchaus Unterschiede in den einzelnen Kollektiven und Untergruppen. Mit Methoden der empirischen Sozialforschung haben PAULI (1972) und BERGHOFEN (1972) auf die Bedeutung der Sozialfaktoren "Schulbildung" und "Sozialschicht" hingewiesen. Bei der Auswertung von 3 100 Fragebogen einer Versichertenbefragung fand HIRSCHMANN (1975) eine negative Korrelation zwischen dem zunehmenden Alter und dem Grad der Informiertheit über kostenlose Untersuchungen und der Beteiligung an diesen Untersuchungen.
KÖNIG (1972) wies auf die mangelnde Aufklärung besonders bei der Bevölkerung umschriebener ländlicher Gebiete im Vergleich zur Wohnbevölkerung von Groß- und Mittelstädten hin.
SCHÄFER und BLOHMKE (1973) halten für den Erfolg von Früherkennungsuntersuchungen eine Beteiligung von 80 % für erforderlich, da sonst in entsprechendendem Anteil positive Fälle unentdeckt bleiben. Es sei sogar eine Vorselektion möglich, indem besonders gefährdete Frauen den Untersuchungen fernbleiben.

Schon vor der generellen Übernahme der Vorsorgeleistungen durch die Krankenkassen gab es Kritik an der Zytologie als "Mass-Screening-Verfahren". Dabei waren allerdings weniger ärztliche als wirtschaftliche Gesichtspunkte maßgebend. Untersucher wie OESER und RACH (1969) hielten den Aufwand für eine Krebsfrüherkennung in Relation zu den zu erwartenden Krebsfällen für zu hoch.
NEUMANN (1975) konnte aber zeigen, daß die Ausgaben für die Vorsorgeuntersuchungen trotz ihrer Höhe nur einen kleinen Bruchteil der kassenärztlichen Gesamtvergütung ausmachen. Im 1. Halbjahr 1974 betrug dieser Anteil 0,6 % (149 Mill. DM) von 23,45 Mrd. DM.
Für den bestätigten Fall eines Kollumkarzinoms einschließlich des Carcinoma in situ errechnete NEUMANN an Findungskosten für das Jahr 1973 DM 40 656,- (Minimum) bzw. DM 71 874,- (Maximum), wenn der Kostensatz pro Untersuchung DM 33,- beträgt. Es bleibt die Frage, ob überhaupt ein Vergleich zwischen den Kosten der präventiven und kurativen Medizin angebracht ist, da doch jeweils ganz andere Ziele verfolgt werden. Außerdem sind Kosten-Nutzen-Analysen auch deshalb problematisch, da hier der "Gewinn" neben der materiellen eine immaterielle Komponente aufweist, die die sich nicht in einen Geldwert übertragen läßt. Dabei bleibt es gleichgültig, ob dieser Nutzen auf den einzelnen oder die Allgemeinheit zu beziehen ist.
Weitaus wirtschaftlicher als die gegenwärtige Praxis wäre natürlich eine Vorauswahl der zu Untersuchenden nach Risikofaktoren. Als solche werden vorwiegend frühe Kohabitation (NEUMANN, 1972), hohe Parität (LOHMEYER et al. 1972) und erste Entbindung vor dem 20. Lebensjahr (NEUMANN, 1972) angesehen. Gerade Reihenuntersuchungen können, bedingt durch die große Zahl der Untersuchten, gutes Material liefern, solche Gesetzmäßigkeiten oder Korrelationen aufzuzeigen. Gegenwärtig ist allerdings eine Konsequenz für das Vorsorgeprogramm nicht möglich.

Außer dem Problem der Wirtschaftlichkeit wurde als weiteres kritisches Argument die Tatsache zur Diskussion gestellt, daß die allgemeine Krebsgefährdung, ansteigend mit dem Alter, quantitativ konstant bleibe und sich lediglich die Krebsmanifestation ändere. JUNGHANS und SACHS (1973), die Frauen wegen nichtmaligner Erkrankungen durch Totalexstirpation des Uterus, Amputation oder Konisation der Zervix behandelt hatten, stellten in diesem Kollektiv fest, daß die Gesamtmorbidität an Karzinomen genauso hoch war wie bei einer gleich großen Kontrollgruppe, nur daß andere Organe als der Uterus vom Krebs betroffen waren. Diese Arbeit führte die Autoren zur Auseinandersetung mit dem Prinzip der inversen Assoziation (PELLER, 1966 und 1968) : Die Disposition zum Krebs ist allgemein und nicht organspezifisch. Die Zahl der Krebserkrankungen bleibt gleich. Diese Auffassung kann, auch nach Meinung dieser Autoren, sicherlich kein Grund sein, Krebsvorsorgeuntersuchungen für sinnlos zu halten, muß aber dazu führen, die Patientinnen nach Behandlung eines Kollumkarzinoms auch weiterhin besonders sorgfältig ärztlich zu überwachen.

PFLANZ (1974) sieht in der zytologischen Untersuchung zur Feststellung des Zervixkarzinoms eine einzigartige Methode zur Früherkennung des Krebses, kritisiert aber die Argumente, mit denen die Einführung dieser zytologischen Untersuchungen auf Massenbasis begründet wurde. In der Öffentlichkeit könne nicht so getan werden, als sei jede Frau, bei der ein Zervixkarzinom durch ein zytologisches Programm früh entdeckt werde, vor dem sicheren Tode gerettet worden. Zum einen scheine sich nicht jedes Carcinoma in situ zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln. Unter einem geordneten Gesundheitssystem könne man damit rechnen, daß auch ohne Zytologieprogramm mehr als die Hälfte der Frauen mit Zervixkarzinom geheilt werde. Außerdem seien die sehr komplizierten

Interaktionen zwischen Malignitätsgrad, Erkrankungsdauer, Stadium des Karzinoms und Alter der Patientin einerseits und der Letalität an Krebs andererseits gegenwärtig noch nicht ausreichend geklärt. Hinzu kämen die vielen statistischen und epidemiologischen Artefakte, mit welchen die meisten Aussagen belastet seien, welche sich mit den Überlebenschancen von Krebskranken verschiedener Stadien befaßten.

Um die Gültigkeit und Vorhersage-Genauigkeit eines Screening-Verfahrens zu charakterisieren, benötigt man nach PFLANZ mindestens 4 Kennziffern, nach denen in folgender Weise gefragt werden kann:

- Wieviele von den Kranken werden mit dieser Methode erfaßt? (Sensitivität)
- Wieviele mit positivem zytologischen Befund sind wirklich krank? (positive Korrektheit)
- Wieviele mit negativem Befund sind tatsächlich gesund? (negative Korrektheit)
- Wieviele von den Gesunden haben einen negativen zytologischen Befund? (Spezifität)

Die Probleme des Krebsvorsorgeprogramms auf Massenbasis lassen sich in folgenden Fragen zusammenfassen:

- Wie ist eine hohe Beteiligungsrate sicherzustellen?
- Welcher Personenkreis bleibt den Untersuchungen fern, weist er andere Prävalenz- und Inzidenzraten auf?
- Beeinflussen Vorsorgeuntersuchungen die Krebssterblichkeit insgesamt? Sinkt das Risiko der invasiven Erkrankung?
- Lassen sich Risikogruppen abgrenzen? Ist der Aufwand solcher Abgrenzung wirtschaftlich vertretbar bei der jeweils zu erwartenden Zahl positiver Befunde?
- Wie häufig soll untersucht werden? Welche Altersgruppen sollen in das Vorsorgeprogramm einbezogen werden?

1.3 Aufgabe und Fragestellung dieser Untersuchung

Das zytologische Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik Tübingen war an der sprunghaften Entwicklung der gynäkologischen Zytologie in Deutschland von einer wissenschaftlichen diagnostischen Methode der Krebsfrüherkennung zur praktischen Anwendung bei der Krebsvorsorge seit 1948 beteiligt. (KÖNIG, 1973)
Nachdem zunächst nur die Abstrichuntersuchungen der stationären und ambulanten Patientinnen der Klinik bis 1962 auf 4000 Fälle im Jahr zunahmen, erfolgte durch die Einführung einer begrenzten Vorsorge durch den Landesverband Württemberg zur Erforschung und Bekämpfung des Krebses bis 1968 eine Steigerung auf 20 000 Untersuchungen. Seit der allgemeinen Übernahme der Vorsorgeuntersuchungen durch die Sozialversicherungsträger im Jahre 1971 stieg die jährliche Bearbeitung auf über 32 000 gynäkologische Abstriche an.
Im Zeitraum 1970 bis 1975 wurden insgesamt 177 158 Abstriche entnommen, von denen 3 241 (1,8 %) in die Gruppen III, IV und V nach PAPANICOLAOU eingeordnet wurden. Die Auswertung der zytologischen Befundbogen und Vorsorgescheine von Patientinnen, deren Abstrich als zweifelhaft oder positiv bewertet wurde, soll den Wandel zeigen, der sich in der gynäkologischen Zytodiagnostik durch den Einfluß der ausgedehnten Vorsorge nach 1971 vollzogen hat. Dabei geht es um die Darstellung dieses Wandels hinsichtlich der Zusammensetzung der verschiedenen Patientinnenkollektive, der Treffsicherheit der Frühdiagnosen, der klinischen Symptomatik und soziologischen Daten wie Altersverteilung, Wohnortgröße, Kassenzugehörigkeit und Arztwahl. Es soll gezeigt werden, welche Entwicklung die zytologischen Befunde in einem lanjährigen und umgrenzten Einzugsgebiet mit teils großstädtischem, teil kleinstädtischem und ländlichem Charakter genommen haben, um Trends und Perspektiven für die Zukunft zu erkennen.

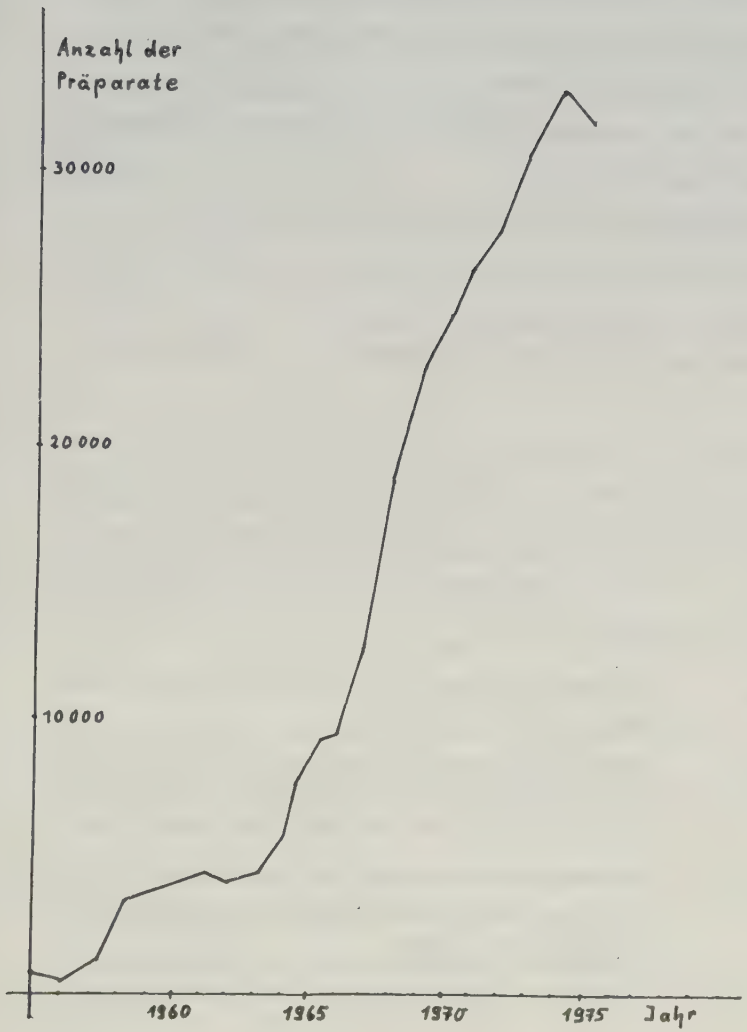


Abb. 1: Zunahme der Untersuchungen von 1955-1975 im zytologischen Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

1.4. Material und Methode

Die vorliegende Untersuchung beruht auf der statistischen Auswertung von zytologischen Befundbogen und Vorsorgescheinen folgender Patientinnenkollektive:

- Ambulante Patientinnen der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
- Stationäre Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen
- Überweisungen zur zytologischen Diagnose von niedergelassenen Ärzten
- Zytologische Krebsvorsorge-Untersuchungen für niedergelassene Ärzte

Die vornehmlich mit einem Watteträger von der Portioberfläche und aus dem Zervikalkanal entnommenen Abstriche werden in Äther-Alkohol fixiert und maschinell nach dem PAPANICOLAOU-Färbeverfahren gefärbt. Die Beurteilung der Präparate erfolgte nach der Gruppeneinteilung nach PAPANICOLAOU (PAP) :

Gruppe I : Unverdächtig (negativ), ausschließlich normale, gutartige Zellen im Ausstrich

Gruppe II : Unverdächtig (negativ), aber von der Norm abweichende Zellmerkmale, wie sie z.B. bei entzündlichen Veränderungen vorkommen

Gruppe III: Zweifelhaft, da ungewöhnliche Zellen vorhanden, die weder als gutartig noch eindeutig als atypisch bezeichnet werden können

Gruppe IV : Verdacht auf Malignität (positiv), einzelne atypische Zellen

Gruppe V : Verdacht auf Malignität (positiv), zahlreiche atypische Zellen oder Zellgruppen

Über diese Einteilung hinausgehend hat man in der letzten Zeit versucht, gewisse Zellbilder von vornherein bestimmten Gewebsveränderungen zuzuordnen. So soll durch die Bezeichnung III D zum Ausdruck gebracht werden, daß die Zellen vermutlich von einer leichten bis mäßigen Dysplasie stammen. Mit dem Begriff IV a sollen Zellausstriche als Anteile einer schweren Dysplasie oder eines Ca in situ charakterisiert werden, während dann, wenn auch die Möglichkeit eines invasiven Wachstums vermutet wird, die Bezeichnung IV b benutzt werden soll. Eine derart differenzierte Vorhersage wird man allerdings nur von besonders spezialisierten Untersuchern erwarten können. (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1976)

Die PAP-Gruppen IV und V müssen immer histologisch abgeklärt werden, in der Regel durch Konisation. Der zweifelhafte Befund PAP III muß weiter kontrolliert werden, bis eindeutig eine Zuordnung zu einer positiven oder negativen Gruppe möglich ist.

Bei der Auswertung der zytologischen Befundbogen von Patientinnen mit zweifelhaften und positiven Abstrichergebnissen in den sechs Jahren 1970-1975 wurden Randlochkarten angelegt mit Angaben über Alter, Wohnort, Kassenzugehörigkeit, gynäkologischem Untersuchungsbefund, früheren Abstrichergebnissen, Arztwahl, Nebenbefunden und - soweit vorhanden - über das histologische Ergebnis.

Der Übersicht wegen wurden bei der Auswertung der Ergebnisse häufig Tabellen, Säulen- und Kurvendiagramme als Methode der Darstellung gewählt.

2. WANDEL DER ZYTOLOGISCHEN BEFUNDE 1970-1975

2.1 Gesamtbetrachtung des Materials

Von den insgesamt 177 158 zytologischen Präparaten der Jahrgänge 1970-1975 wurden 2 350 (1,3 %) in die PAP-Gruppe III (zweifelhaft), 357 (0,2 %) in die PAP-Gruppe IV (positiv) und 551 (0,3 %) in die PAP-Gruppe V (positiv) eingestuft. Trotz steigender Untersuchungszahlen nimmt der Prozentsatz der zweifelhaften und positiven Befunde im Laufe des Untersuchungszeitraumes ab. (s. Tab. 1; Abb. 3)
Eine Erklärung dieses Rückgangs ist darin zu suchen, daß sich mehr gesunde Frauen vorsorglich untersuchen ließen. Es vollzieht sich ein Übergang von der Krebsfrüherkennung zur Krebsvorsorge. Durch die Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchungen als "Pflichtleistung" der Sozialversicherungsträger ab 1971 zeichnet sich damit bereits ein genereller Wandel in der gynäkologischen Zytologie ab.

Tab. 1 : Verteilung der PAP-Gruppen III, IV und V in den Jahren 1970-75

		PAP-Gruppe					
Jahrgang	Gesamtkollektiv	III		IV		V	
		n	%	n	%	n	%
1970	24 731 = 100 %	661	2,7	67	0,27	127	0,5
1971	27 451	484	1,76	70	0,25	82	0,3
1972	28 015	330	1,17	78	0,28	90	0,3
1973	30 973	338	1,1	66	0,21	79	0,25
1974	33 254	264	0,82	41	0,12	80	0,24
1975	32 734	273	0,83	35	0,1	93	0,28
1970-75	177 158	2350	1,3	357	0,2	551	0,3

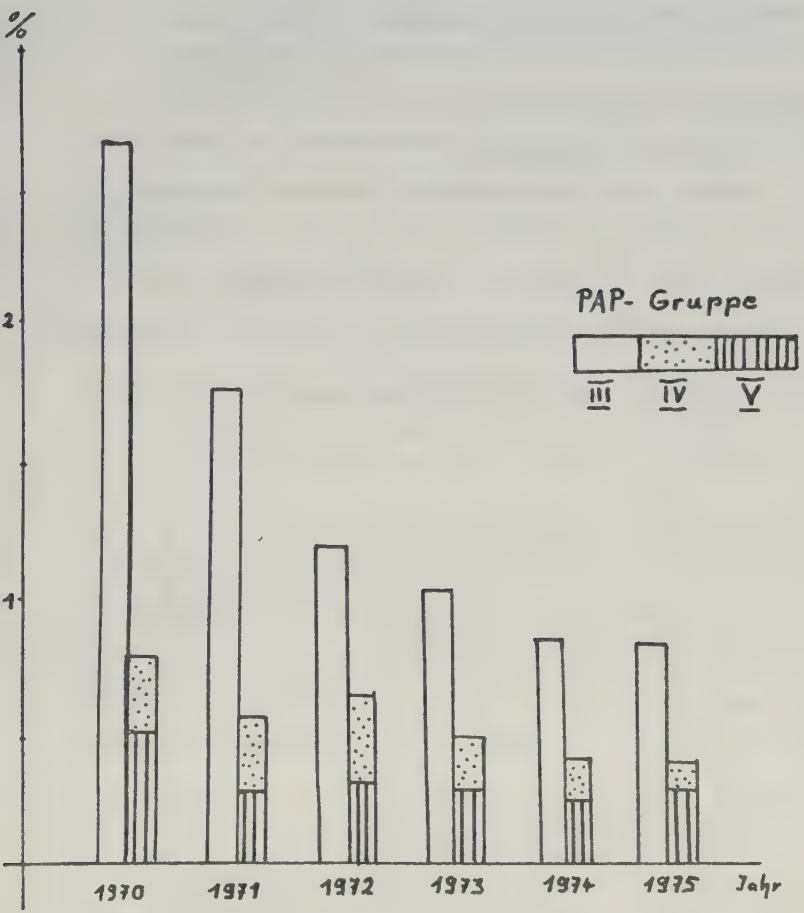


Abb. 3 : Prozentsatz der zweifelhaften und positiven zytologischen Befunde in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes

Der Aufwand des Krebsfrüherkennungsprogramms wird durch die Relation der positiven Befunde zur Gesamtzahl der Untersuchungen deutlich. So waren im gesamten Untersuchungszeitraum durchschnittlich 195 zytologische Untersuchungen durchzuführen, um 1 positiven Befund zu erheben. Wegen des zunehmenden Anteils der negativen Befunde in den einzelnen Jahrgängen erhöht sich auch der Aufwand: Im Jahre 1975 waren zur Erhebung eines positiven Befundes doppelt soviele zytologische Untersuchungen notwendig wie 1970. (s. Tab. 2)

Tab. 2 : Relation der positiven Befunde zur Gesamtzahl der Untersuchungen

Jahr	PAP IV+V	Jeder .... Befund ist positiv
1970	194	127,5
1971	152	187,8
1972	168	166,7
1973	145	213,6
1974	121	274,8
1975	128	255,7
1970-75	908	195,1

Der prozentuale Anteil der einzelnen PAP-Befundgruppen hält sich im Rahmen der bekannten Schwankungsbreite. (s. Tab. 3) Dabei ist zu beachten, daß von den verschiedenen Autoren nicht immer die Gesamtzahl der zytologischen Abstriche als Bezugsgröße gewählt wurde, sondern gelegentlich auch die Gesamtzahl der untersuchten Frauen. Daneben liegen vermutlich stark unterschiedlich selektierte Patientinnenkollektive vor.

Tab. 3 : Übersicht über Ergebnisse der zytologischen Diagnostik verschiedener Autoren

	Jahr	Zahl der Abstriche	PAP III %	PAP IV/V %
ALSLEV (Schleswig-Holstein)	1975	105 676	1,42	0,45
BAYRLE (zyt. Lab. der 1.Uni-Frkl. München)	1971	33 561	1,4	0,7
BENZ et al.	1974	26 145	3,3	1,4
GRÜN, v.d., et al.	1973	5 000	1,6	0,6
BAJARDI (Einsendelabor	1973		1,0	0,5
Frauenklin. Graz	1973		4,1	1,8
Reihenuntersuchung)	1973		0,39	0,57
HILDEBRANDT	1974	75 442	2,0	0,5
HOFFMANN et al.	1974	11 123	3,2	1,78
KERN-BONTKE et al.	1974	53 929	0,8	1,4
OLLESCH (Baden-Württemberg)	1972	53 821	1,7	0,7
SCHRAGE (N.+S.-Württemberg)	1975	1467 690	1,76	0,22
SOOST (BRD	1974	3627 945	1,27	0,33
Bayern	1974	907 457	2,15	0,42
Zyt. Instit. d. Bayr. Krebsgesellschaft	1974	91 441	1,24	0,62
eigene Untersuchung (1970 - 1975)		177 158	1,3	0,5
	1975	32 734	0,83	0,38

2.2 Verteilung der zweifelhaften und positiven Befunde auf die verschiedenen Kollektive

Bei dem heterogenen Krankengut des zytologischen Laboratoriums der Universitäts-Frauenklinik Tübingen läßt sich erwartungsgemäß in den einzelnen Kollektiven eine unterschiedliche Entwicklung verfolgen. Die stärkste Abnahme sowohl der zweifelhaften als auch der positiven Befunde findet sich bei den ambulanten Patientinnen der Poliklinik (s. Abb. 4 und 5). 1975 wurden 73 % weniger Abstriche der PAP-Gruppe III und 63 % weniger Abstriche der PAP-Gruppen IV+V im Vergleich zum Jahr 1970 gezählt.

Bei den stationären Patientinnen betrug der Rückgang der zweifelhaften Befunde 46 % und im Kollektiv der Überweisungen zur zytologischen Diagnose von niedergelassenen Ärzten 58 %. Dagegen haben im Kollektiv der stationären Einweisungen die positiven Befunde um 35,5 % zugenommen. Der stärkste Zuwachs ist im Jahr 1975 zu verzeichnen. Nach Einführung der Vorsorgeuntersuchungen als Kassen-Pflichtleistung suchen die Frauen offensichtlich vermehrt die niedergelassenen Ärzte auf, und diese erfassen vermehrt Portioveränderungen, die einer klinischen Behandlung zugeführt werden.

Die meisten positiven Abstriche bei den Überweisungen zur zytologischen Diagnose von niedergelassenen Ärzten finden sich in den Jahren 1972 und 1973, was auf die nunmehr voll einsetzende systematische Fahndung nach krankhaften Veränderungen zurückzuführen sein dürfte. Frauen, die wegen irgendwelchen Symptomen " eigentlich schon längst den Arzt aufsuchen wollten", scheinen außerdem nach der intensiven Aufklärung in der Öffentlichkeit eher bereit zu sein, eine gynäkologische Untersuchung vornehmen zu lassen.

Diese Vermutung wird auch bestätigt durch den kontinuierlichen Anstieg der zweifelhaften und positiven Befunde in den Jahren 1971-1973 bei den Frauen mit Krebsvorsorgescheinen. 34 % aller PAP-III-Befunde entfallen auf dem Höhepunkt 1973 auf dieses Kollektiv. In den PAP-Gruppen IV/V betrug der Anteil 22 %. Die Aktion "Intensivierte Krebsvorsorge in Baden-Württemberg 1973" hat sicher zum Anstieg mit beigetragen. Hier wird deutlich, wie wichtig intensive Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung auch in Zukunft noch sein wird, denn der Rückgang der positiven und zweifelhaften Befunde in den Jahren 1974 und 1975 in diesem Kollektiv darf wohl nur zum Teil als Erfolg des Vorsorge-Programms betrachtet werden. Bei den derzeitigen Beteiligungsraten findet eine Selektion der Krebsvorstufen und die Krebsfrüherkennung erfahrungsgemäß in bestimmten sozialen Schichten statt, während besonders gefährdete Gruppen immer noch nicht bereit sind, das Angebot kostenloser Vorsorgeuntersuchungen zu nutzen. (vgl. SCHRAGE 1975)

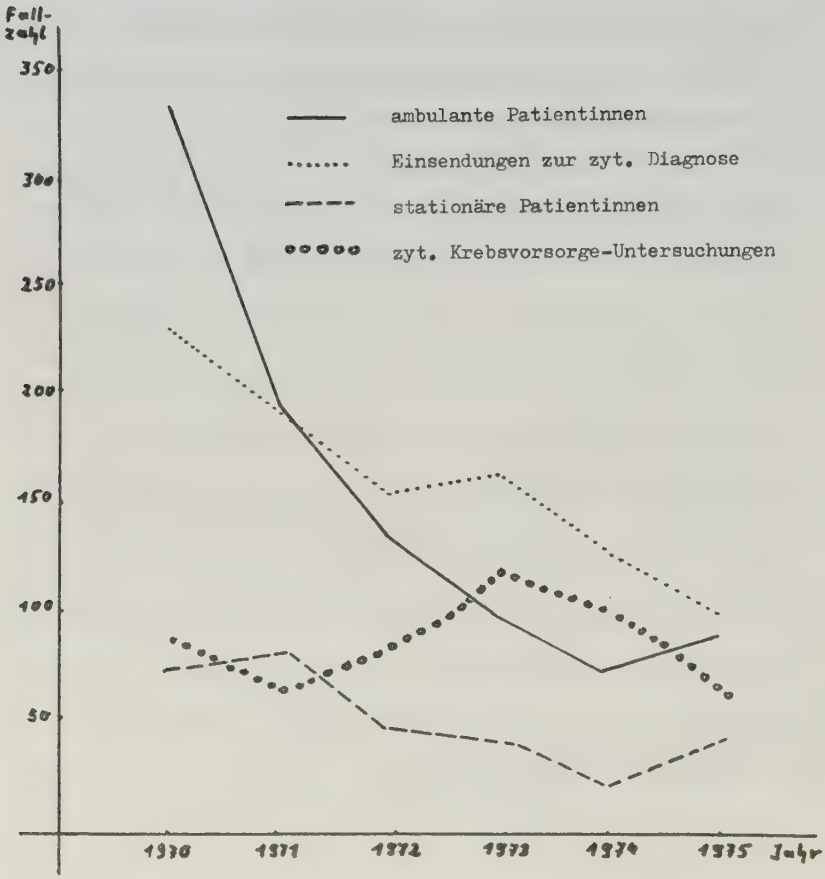


Abb. 4 : Verteilung der zweifelhaften Befunde (PAP III) auf die verschiedenen Kollektive in den Jahren 1970-75

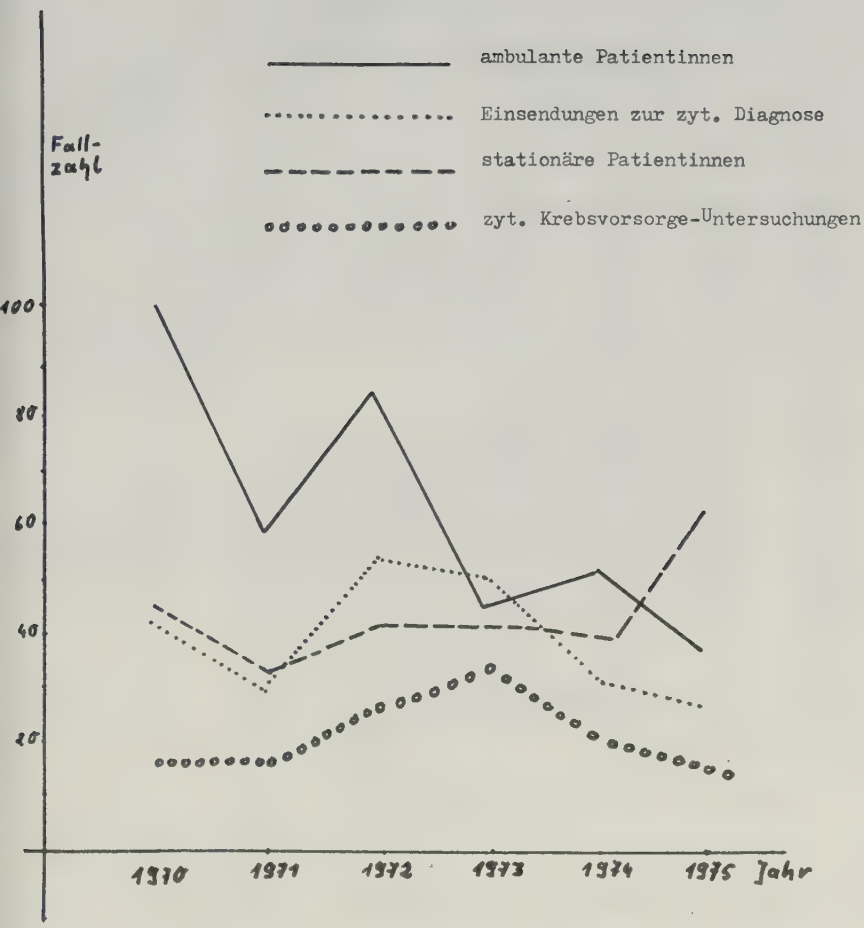
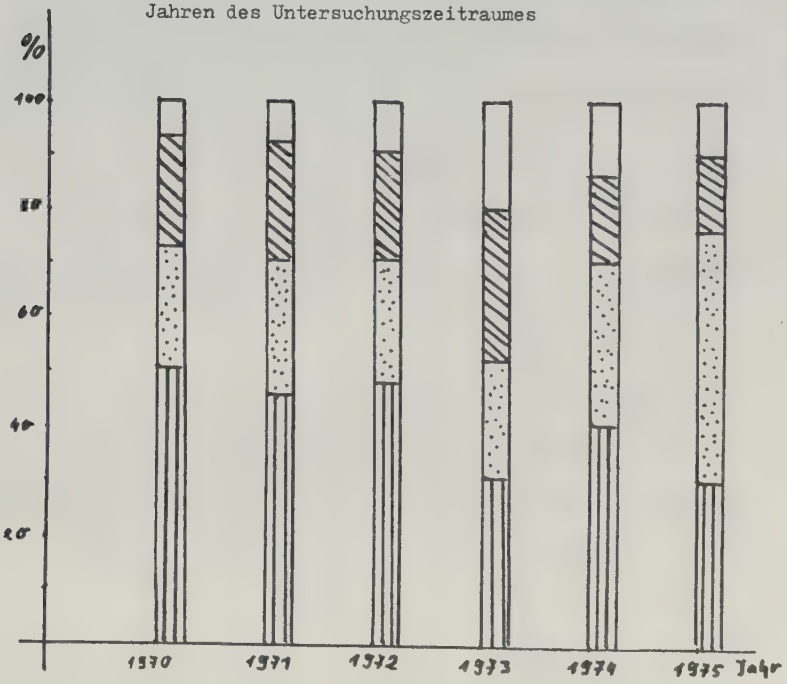


Abb. 5 : Verteilung der positiven Befunde (PAP IV+V) auf die verschiedenen Kollektive in den Jahren 1970- 1975

Abb. 6 : Das Einzugsgebiet der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit der Zahl der Einsendungen zur zytologischen Diagnose aus den einzelnen Kreisen im Jahr 1975

Abb. 7 : Prozentuale Zusammensetzung des Gesamtkollektivs der positiven Befunde (PAP IV+V) in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes



zytologische Krebsvorsorge-Untersuchungen für niedergelassene Ärzte

Einsendungen zur zytologischen Diagnose von niedergelassenen Ärzteb

stationäre Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik

ambulante Patientinnen der Poliklinik

2.3 Histologische Sicherung der zytologischen Frühdiagnosen

In der Regel erfolgte die Abklärung der PAP-Befunde IV und V durch histologische Untersuchungen. In den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes liegt aber nicht immer in 100 % der Fälle ein histologisches Ergebnis vor (s. Tab. 4). Dies mag zum Teil daran liegen, daß sich Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden einer Konisation, Abrasio oder Probeexizion entzogen haben oder wegen Verlassens des Einzugsgebiets der Universitäts-Frauenklinik Tübingen anderswo untersuchen ließen. Die starke Fluktuation bei den ausländischen Arbeitnehmerinnen dürfte vermutlich hier besonders ins Gewicht fallen.

Eine histologische Abklärung erfolgte ebenfalls in einer Reihe von Fällen, bei denen die zytologische Untersuchung lediglich die PAP-Gruppe III ergeben hatte, wenn der behandelnde Arzt einen klinischen Verdacht auf Vorliegen eines Zervixkarzinoms hatte oder wenn bei einer Patientin mehrfach die PAP-Gruppe III festgestellt wurde.

Tab. 4 : Prozentsatz der histologischen Abklärung des zytologischen Befundes in den Jahren 1970-1975

Jahr	PAP III %	PAP IV %	PAP V %
1970	16,6	76,1	92,1
1971	28,1	94,3	92,8
1972	28,2	75,8	93,3
1973	26,0	78,7	80,2
1974	23,8	85,3	85,7
1975	25,6	100,0	92,4
1970-75	23,8	83,3	89,4

Von den insgesamt 3 241 Abstrichen, die im Zeitraum 1970-1975 den PAP-Gruppen III, IV und V zugeordnet wurden, liegt in 1 330 Fällen (41 %) ein histologisches Untersuchungsergebnis vor. Danach konnten bei 632 Patientinnen gynäkologische Karzinome durch die Histologie bestätigt werden. Das entspricht - bezogen auf das Gesamtkollektiv von 177 158 Abstrichen - einer Befundrate von 3,56 °/oo. Die Zahl der invasiven Plattenepithel- und Adenokarzinome der Cervix uteri betrug allerdings nur 331 (Befundrate: 1,86 °/oo) Bei den übrigen 301 Patientinnen wurden verschiedene andere gynäkologische Karzinome nachgewiesen (vgl. Tab. 5 und 6). Leichte bis schwere Dysplasien sowie Carcinomata in situ fanden sich bei 398 Patientinnen (Befundrate : 2,24 °/oo).

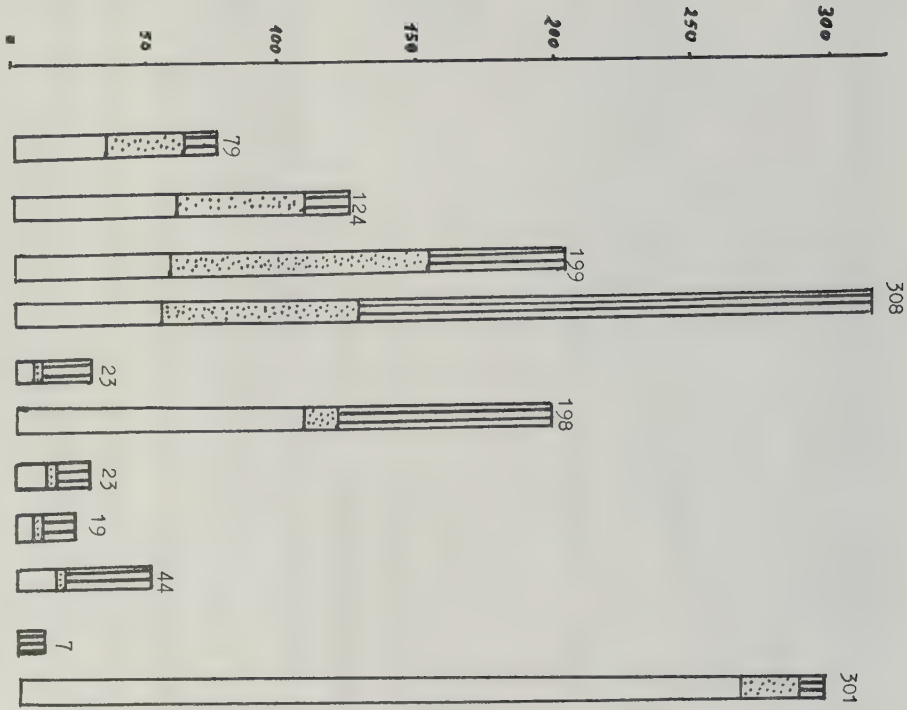
Die Entdeckung der symptomlosen Krebsvor- und frühstadien hat unter dem Einsatz der zytologischen Diagnostik stark zugenommen. In der Zeit vor der Anwendung dieser Suchmethode waren die Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms mit nur 2-5 % am "Krebskrankengut" beteiligt. (ZINSER 1973) Gegenwärtig beträgt der Anteil dieser Befundgruppe bereits über 50 %. Ein besonders starker Anstieg der Dysplasien und Carcinomata in situ war im Untersuchungsgut des zytologischen Labors der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1971 und 1972 zu beobachten, als durch die Krebsvorsorge vermehrt symptomfreie Frauen mit Portioveränderungen erfaßt wurden.

Jahr	invasive Zervixkarzinome %	:	Vorstadien %
1970	55	:	45
1971	40	:	60
1972	41	:	59
1973	48	:	52
1974	49	:	51
1975	47	:	53

Abb. 7 : Verhältnis der invasiven Zervixkarzinome zu den Dysplasien und Carcinomata in situ 1970-1975

Abb. 8 : Zahl der durch die Histologie bestätigten Karzinome und Präkanzerosen 1970-1975

Abb. 9 : Histologisches Ergebnis und vorhergehender zytologischer Befund bei 1 330 Patientinnen / PAP III PAP IV PAP V



Die zytologischen und histologischen Befunde können in folgender Weise zueinander in Beziehung gesetzt werden:

Zytologie	Histologie
PAP I - II (unverdächtig)	Normalbefund
PAP III (zweifelhaft)	Normalbefund, leichte Dysplasien, vereinzelt aber auch schwerere Dysplasien bis zu einem invasiven Karzinom
PAP IV - V (verdächtig)	Schwere Dysplasien, Ca in situ, Invasive Karzinome

Für den gesamten Untersuchungszeitraum 1970-1975 ergibt sich demnach eine Konkordanz von 90,15 %. Im Jahre 1975 lag sie bei 94,2 %. Zu beachten ist, daß die zytologische Gruppe PAP III definitionsgemäß eine Sonderstellung einnimmt.

Nach Ansicht einiger Autoren entwickelt sich das Plattenepithelkarzinom der Zervix über die verschiedenen Vorstadien wie die einzelnen Grade der Dysplasie, des Carcinoma in situ und des Mikrokarzinoms zum infiltrierenden Karzinom (BOSCHAN 1973, SOOST 1971). Jedoch kann jede durch zelluläre Atypien gekennzeichnete Epithelveränderung die Potenz zu invasivem Wachstum besitzen. Die Wahrscheinlichkeit einer Realisierung des invasiven Wachstums hängt vom Ausmaß der epithelialen Atypie ab. (BURGHARDT 1972) So kann sich auch unmittelbar aus einer Dysplasie ein Mikrokarzinom entwickeln. Biologisch unterscheidet sich die Dysplasie vom Carcinoma in situ nur durch die geringere Wahrscheinlichkeit, Ausgangspunkt eines infiltrierenden Karzinoms zu sein. (HAMPERL 1972)

Ein Teil der Vorstadien ist rückbildungsfähig. Die Rückbildungsfähigkeit eines atypischen Epithels nimmt in dem Maße ab, je stärker die Ausprägung der epithelialen Atypie ist (BURGHARDT 1972, STEGNER et al. 1973). Die Regression eines Carcinoma in situ ist sicher äußerst selten (SOOST 1973). Nach BURGHARDT existiert wahrscheinlich ein Bereich der irreversiblen Atypien, die im Idealfall mit der Definition eines Carcinoma in situ zusammenfallen. Würde diese Definition ausgeweitet, dann würden auch zwangsläufig rückbildungsfähige Veränderungen eingeschlossen und dadurch die statistische Häufigkeit der Invasion geringer. Die Rückbildungsrate leichter bis höchstens mittlerer Dysplasiegrade wird mit 40 - 50 % (BREINL 1971) angegeben, nach BURGHARTD abhängig vom Schweregrad 25 - 75 %, in der Mehrzahl der Fälle aber ebenfalls 40 -50 %.

Die Progressionsrate nur leichter Dysplasiegrade gibt BREINL (1971) mit 20 % an. Die Entwicklung eines protrahiert verlaufenden Zervixkarzinoms kann ungefähr 10 bis 15 Jahre in Anspruch nehmen (MEISELS 1973, SOOST 1971), BAJARDI (1973) gibt allein die Latenzzeit der Oberflächenkarzinome mit durchschnittlich 5 Jahren an. In der Praxis sollten jedoch nicht nur die Carcinomata in situ als obligate Präkanzerosen (STEGNER et Al. 1973) angesehen werden, sondern auch alle Formen schwerer Dysplasie als solche betrachtet und entsprechend therapiert werden.

Bei dem Trend zur Abnahme der klinisch manifesten Kollumkarzinome bei Zunahme der Vorstadien gewinnt die Differentialdiagnose und differenzierte Therapie der Vor- und Frühstadien bei den meist noch symtomfreien Frauen eine zunehmende Bedeutung. Die therapeutische Problematik liegt in der Entscheidung zwischen einer aus-

reichenden Minimaltherapie der Vor- und Frühstadien und der notwendigen Radikaltherapie des klinisch manifesten Kollumkarzinoms. Bei den Dysplasien aller Stadien und beim Carcinoma in situ reichen die Konisation mit Entfernung des gesamten atypischen Plattenepithels sowie eine zusätzliche Abrasio als Therapie aus. Nur wenn die Konisation nicht im gesunden Gewebe erfolgte oder weitere pathologische Genitalbefunde vorliegen, ist eine zusätzliche Hysterektomie zu erwägen. Bei histologisch nachgewiesenem invasivem fortgeschrittenen Kollumkarzinom ist nach wie vor die volle radiologische oder chirurgische radikale Krebstherapie erforderlich. (KÖNIG 1972)

Bei dem langsam sich vollziehenden Übergang von der Krebsfrüherkennung zur Krebsvorsorge findet auch ein Wandel der Therapie statt. Die komplikationsarme Mindestbehandlung wird immer mehr gegenüber der ausgedehnten radiologischen oder chirurgischen radikalen Krebstherapie überwiegen, wenn eine rechtzeitige Erfassung aller Vorstadien erfolgt.

Innerhalb von 6 Jahren hat sich im vorliegenden Untersuchungsgut die Zahl der inkurablen und fortgeschrittenen Kollumkarzinome halbiert, während Dysplasien und Carcinomata in situ nach Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung als Pflichtleistung der Krankenkassen in den Jahren 1971 und 1972 um 25 % zugenommen haben. Der Rückgang der Vorstadien 1973-1975 läßt allerdings noch keine Aussagen über die Morbidität zu, da die Beteiligung an den Vorsorgeuntersuchungen gegenwärtig noch nicht als ausreichend angesehen werden kann.

Tab. 5 Histologische Befunde bei zytologischer Diagnose

PAP III, zweifelhaft

	1970		1971		1972		1973		1974		1975		1970-75	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
l. Dyspl.	6	5,5	5	3,6	8	8,6	6	6,8	4	6,4	9	12,8	38	6,1
s. Dyspl.	10	9,1	21	15,4	11	11,8	9	10,2	3	4,8	4	5,7	58	10,3
Ca i. s.	14	12,8	17	12,5	6	6,4	7	7,9	3	4,8	5	7,1	52	9,3
Zer.-Ca.	18	16,5	10	7,3	6	6,4	11	12,5	4	6,4	4	5,7	53	9,4
Korp.-Ca	19	17,4	33	24,2	19	20,4	16	18,2	8	12,9	10	14,2	105	18,8
Vulva-Ca	3	2,7	4	2,9	3	3,2			1	1,6	1	1,4	12	2,1
Vagin.Ca			2	1,4	1	1,1	2	2,2	2	3,2			7	1,2
Ovar.-Ca	4	3,6	6	4,4	1	1,1			2	3,2	1	1,4	14	2,5
n.gyn.Ca	1	0,9	5	3,6	1	1,1	2	2,2	1	1,6			10	1,8

Tab. 6 : Histologische Befunde bei zytologischer Diagnose

PAP IV+V, positiv

	1970		1971		1972		1973		1974		1975		1970-75	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
l. Dyspl.	11	7,2	9	8,7	7	5,2	5	5,1	2	2,3	7	6,6	41	6,0
s. Dyspl.	5	3,3	11	10,6	25	18,5	8	8,2	9	10,3	8	7,5	66	9,7
Ca i. s.	40	26,1	21	20,3	27	20,0	20	20,4	18	20,7	21	19,8	147	21,5
Zerv.-Ca (Plattenepithel)	65	42,5	40	38,8	47	34,8	38	38,7	32	36,8	33	31,1	255	37,4
Zerv.-Ca (Adeno-)	2	1,3			4	3,0	2	2,0	1	1,1	9	8,5	18	2,6
Korp.-Ca	24	15,7	15	14,6	19	14,0	11	11,2	11	12,6	13	12,3	93	13,6
Vulva-Ca	2	1,3	2	1,9	3	2,2	2	2,0	1	1,1	1	0,9	11	1,6
Vagin.Ca	2	1,3	2	1,9			4	4,0	2	2,3	2	1,9	12	1,7
Ovar.-Ca	2	1,3	2	1,9	2	1,5	8	8,2	8	9,2	10	9,4	32	4,7
n.gyn.Ca			1	0,9	1	0,7			3	3,4	2	1,9	7	1

2.3.1 Treffsicherheit der Zytodiagnostik

Bei 772 (100 %) zytologischen Abstrichen der Bewertungsgruppen PAP IV/V wurde in 729 (94,4 %) Fällen 1970-1975 invasive Karzinome, Carcinomata in situ und schwere Dysplasien durch die Histologie bestätigt. Bei 43 (5,6 %) positiven Abstrichen konnten keine dysplastischen Veränderungen gefunden werden; die zytologische Diagnose war also falsch positiv (s. Tab. 7). Im Laufe des Beobachtungszeitraumes hat sich die Treffsicherheit (positive Korrektheit) von 91,1 % (1970) auf 96,7 % (1975) verbessert.

Erwartungsgemäß wurden auch in der PAP-Gruppe III Fälle mit invasivem Tumorwachstum nachgewiesen. Bei 560 (100 %) Frauen, deren Abstrich durch die Zytologie als zweifelhaft eingestuft worden war, konnte durch die histologische Abklärung in 206 (36 %) Fällen ein infiltrierend wachsendes gynäkologisches Karzinom entdeckt werden: 58 (10,3 %) invasive Plattenepithelkarzinome der Zervix und die auffallend hohe Zahl von 105 (18,8 %) Korpuskarzinomen. (s.Tab 5) Den Rest bildeten Vaginal-, Ovarial- und Vulva-Karzinome.

Tab. 7 : Treffsicherheit der zytologischen Diagnose 1970-75

Jahr	Zahl der verdächtigen Abstriche (PAP IV/V)		Verdacht durch die Histologie bestätigt		nicht bestätigt	
	n	%	n	%	n	%
1970	168	100	153	91,1	15	8,9
1971	118		109	93,4	9	7,6
1972	150		143	95,4	7	4,6
1973	113		108	95,6	5	4,4
1974	102		99	97,1	3	2,9
1975	121		117	96,7	4	3,3
1970-75	772		729	94,4	43	5,6

SOOST (1971) bezeichnet als häufigste Ursache negativer histologischer Untersuchungsergebnisse bei positiven zytologischen Befunden - neben möglichen Fehlerquellen bei der pathologisch-histologischen Untersuchung, bei der Gewebeentnahme (z.B. unzureichende Gewebeentnahme, Gewebeschädigung bei Elektrokonisation) oder bei rein organisatorischen Aufgaben (z.B. Namensverwechslung) - die zu hohe diagnostische Einstufung dieser Befunde infolge von degenerativen Veränderungen, Entzündungen oder Artefakten bei der Herstellung der Präparate.

Auch KERN-BONTKE (1974) sieht als mögliche Fehlerquelle die Fehlinterpretation durch den Zytologen, falsche Gewebeentnahme, Fixierung sowie histopathologische Aufarbeitung an.

MEISELS (1973) gibt als Ursache der falsch positiven Befunde gutartige Kernveränderungen an, die manchmal eine Dysplasie oder ein Carcinoma in situ der Zervix vortäuschen können und irrtümlich als von solchen Veränderungen stammend interpretiert werden (z.B. unreife Metaplasie der Endozervix, endozervikales regeneratives Epithel).

Die Diskrepanzen zwischen zytologischem und histologischem Befund schwanken: Nach einer Untersuchung durch KERN-BONTKE et al. (1974) von 440 (100 %) Patientinnen mit zweifelhafter und positiver Zytologie wurden 45 Befunde (10,2 %) histologisch nicht bestätigt. ZINSER et al. (1963) geben 4,6 %, KERN (1964) 2,4 % und SOOST (1971) ca. 1 % falsch positive Befunde an.

Um eine möglichst genaue Abklärung zu erreichen, wäre es angezeigt, sowohl die zytologischen als auch histologischen Präparate nochmals zu überprüfen, um eine mögliche Überbewertung oder Fehlinterpretation

ausschließen zu können, als auch eine genaue zytologische Verlaufskontrolle - möglichst nach Behandlung eventuell vorgelegener entzündlicher Veränderungen - durchzuführen. Bei wiederholtem positiven Befund empfiehlt sich sogar, eine erneute histologische Abklärung vorzunehmen. SOOST (1971) hält mindestens zwei bis drei unverdächtige Nachuntersuchungen für notwendig.

Eine falsch positive Bewertung belastet zwar die Patientin beim ersten Bericht, ist aber relativ einfach durch die histologische Untersuchung zu klären. Sehr viel schwerer zu erkennen sind die falsch negativen Befunde, da sie in der Regel nicht kontrolliert werden. Die Folgen können aber für eine Frau sehr schwerwiegend sein: Wäre der Krebs im Augenblick noch heilbar, kann er, später entdeckt, die Prognose erheblich verschlechtern. Außerdem verleihen falsch negative Abstriche der Frau fälschlich die Sicherheit, keinen Krebs zu haben, so daß sie oftmals später auftretenden Erstsymptomen keine Bedeutung zumißt. Um sich einen Überblick über die Größenordnung der falsch negativen Abstriche zu verschaffen, haben mehrere Autoren verschiedene Wege eingeschlagen:

- Es können von allen bei einer 2. Untersuchung entdeckten Karzinomen die dazugehörigen zytologischen Präparate erneut beurteilt werden. (So haben KOCH et al. in $^{1}/_{3}$ der Fälle ihrer Untersuchung einen Zytologenirrtum nachgewiesen. In den anderen $^{2}/_{3}$ der Fälle hatte sich das Karzinom entweder in der Zwischenzeit neu entwickelt, der Abstrich selbst war fehlerhaft angefertigt worden oder es war die erforderliche Kontrolle versäumt worden.)
- Es kann mit Ärzten und Krankenhäusern der Umgebung eine Vereinbarung getroffen werden, daß jedes entdeckte Karzinom der Genitalorgane gemeldet wird. Rückwirkend kann dann ein eventuell früher ange-

fertigter Abstrich erneut beurteilt werden.

- Es wurden bei anderen Arbeiten falsch negative Befunde beschrieben, die sich zufällig bei einer Hysterektomie aus anderen Gründen ergaben. (KOLTERMANN-STAFFELD 1975)

Der wirkliche Anteil falsch negativer Befunde läßt sich aus verschiedenen Gründen nicht exakt bestimmen. Ein sicheres Ergebnis wäre nur zu erwarten, wenn bei allen Frauen von verschiedenen Ärzten mehrmals Abstriche entnommen und von verschiedenen Zytologen betrachtet würden; der Kosten- und Zeitaufwand wäre aber zu hoch. Nach den Beobachtungen von KERN (1964) werden ca. 4 % aller histologisch gesicherten Kollumkarzinome übersehen. Um die Zahl der falsch negativen Abstriche so klein wie möglich zu halten, ist es nötig, Fehlerquellen aufzudecken und auszuschalten. In einer vergleichenden Untersuchung von zytologischen und histologischen Befunden an 2 449 operierten Uteri fand KOLTERMANN-STAFFELD (1975) 3,45 % falsch negative Voraussagen. Bei der Entnahme des zytologischen Abstriches wurde bei allen Patientinnen mit falsch negativem Abstrich uterine Blutungen beobachtet. Aufgrund einer Nachkontrolle der Präparate wurde ein echter zytologischer Versager und ein Beurteilungsfehler bei erheblichen Blutbeimengungen festgestellt. In den übrigen Fällen fanden sich völlig autolytische Kerne und massenhaft Erythrozyten.

Auch der Spiegelbefund darf bei der Diagnostik nicht vernachlässigt werden, denn Leukoplakien, die zytologisch oft unauffällig sind, da sie geringe Abschilferungstendenz zeigen, können bioptisch durchaus Atypien aufweisen. Gerade fortgeschrittene Karzinome liefern häufig zytologisch kein eindeutig malignes Material, da die gewonnenen Krebszellen oft zerfallen und dann als solche unkenntlich sind.

In diesem Stadium kann ein Krebs aber bei Spiegeleinstellung mit bloßem Auge gefunden werden. HUGHES (1972) warnt vor einem zu starken Glauben an einen negativen Abstrich, wenn krebsverdächtige Symptome bestehen. Die Zytologie ist ein gutes Hilfsmittel zur Entdeckung des Krebses, ersetzt aber nicht Anamnese und gynäkologische Untersuchung.

2.3.2 Zytologischer Erst- und Zweitbefund

Zur Klärung der Reproduzierbarkeit des zytologischen Abstriches geben aber nicht nur falsch negative und falsch positive Abstriche Auskunft. Interessant ist auch die Frage, welche Abstriche bei erneuter Untersuchung in dieselbe PAP-Gruppe eingestuft werden, wieviele in eine andere und in welche Klasse überwechseln.
Von den 3 241 (100 %) Abstrichen unseres Untersuchungsgutes, die im Gesamtzeitraum 1970-75 den PAP-Gruppen III-V zugeordnet wurden, ist in 820 (25,3 %) Fällen ein Vergleich mit einem früheren Befund möglich. Das zweite zytologische Ergebnis ist danach in Bezug auf den Erstbefund bei 362 (44 %) Frauen gleichgeblieben, bei 65 (8 %) günstiger und bei 393 (48 %) ungünstiger ausgefallen. 31 Patientinnen mit positivem Zweitbefund hatten bei einer früheren Untersuchung einen negativen Abstrich. (3,8 %). Die Zahl solcher Fälle hat seit 1971 zugenommen.

Tab. 8 : Zytologischer Erst- und Zweitbefund bei 820 Patientinnen

Zyt. Erstbefund	Zyt. Zweitbefund		
PAP	III	IV	V
I	18	1	
II	216	21	9
III	282	100	15
IV	34	55	13
V	22	9	25
	572	186	62

2.4 Klinische Symptomatik und Früherfassung

2.4.1 Blutungsschema

Das Zervixkarzinom tritt vorwiegend in einem Alter auf, in dem gehäuft normalerweise funktionelle Blutungsstörungen vorkommen. Deshalb werden von den Patientinnen durch Karzinom bedingte Blutungen (wie beispielsweise blutigwässriger Ausfluß, Kohabitationsblutungen oder azyklische Blutungen) oft als klimakterisch bedingt angesehen. Hinzu kommt, daß gerade diese Symptome oftmals keine Frühsymptome mehr sind, sondern durch die Blutungsneigung oder Gewebsbrüchigkeit des Tumors hervorgerufen werden. Andererseits können selbst schon invasive Karzinome symptomlos verlaufen.

Von den 3 241 Patientinnen mit zweifelhaften und positiven zytologischen Befunden im gesamten Beobachtungszeitraum liegt in 1 883 (58 %) Fällen eine Angabe über die Periode vor. 1 136 (60,3 %) Frauen befanden sich davon bereits in der Menopause. Im Verlauf der Jahre 1970-1975 lassen sich keine besonderen Entwicklungen ablesen.

Tab. 9 : Angaben zur Periode bei 1 883 Frauen mit Abstrichen der PAP-Gruppen III, IV und V

	PAP III		PAP IV		PAP V	
	n	%	n	%	n	%
Periode regelmäßig	420	31,4	93	45,1	27	8,0
Periode unregelmäßig	116	8,7	25	12,1	15	4,4
Menopause	758	56,6	84	40,7	294	87,0
Amenorrhoe	17	1,3	1	0,5		
Gravidität	28	2,1	4	1,9	2	o,6
	1 339	100	206	100	338	100

2.4.2 Gynäkologischer und zytologischer Befund

Der gynäkologische Untersuchungsbefund konnte in 1 269 Fällen mit dem zytologischen Befund verglichen werden: bei einem Drittel aller zweifelhaften und bei der Hälfte aller krebsverdächtigen Abstriche im gesamten Untersuchungszeitraum.
Betrachtet man die "präklinischen" Fälle, bei denen sich auf Grund von Anamnese, Allgemein- oder Lokalbefund kein Karzinomverdacht ergab oder ein benigner Befund erhoben wurde, und andererseits die "klinischen" Fälle, bei denen eines der genannten Kriterien einen solchen Verdacht nahelegte, so wird deutlich, wie wenig die klinische Untersuchung allein zu einer Früherkennung von karzinomatösen Vor- und Frühstadien beitragen kann. (s. Tab. 10)

Tab. 10 : Vergleich von gynäkologischem und zytologischem Untersuchungsbefund bei 1 269 Patientinnen

	PAP III		PAP IV		PAP V	
	n	%	n	%	n	%
Befund unauffällig	358	43,6	63	47,7	18	5,6
Befund benigne	257	31,3	33	25,0	45	14,2
Karzinomverdacht	205	25,1	36	27,3	254	80,2
Gesamtkollektiv	820	100,0	132	100,0	317	100,0

Die Dysplasien und Carcinomata zeigen oft keine Symptome oder gehen allenfalls mit unspezifischen Zeichen einher.

Die Symptomatik bei den Frühstadien hat KERN (1964) aus der Literatur zusammengestellt und fand bei 32,1 % keine Hinweissymptome, bei 33,6 % unspezifische Zeichen und bei 34,3 % blutige Absonderungen. Bedeutungsvoller wird der klinische Untersuchungsbefund jedoch bei Verdacht auf ein invasives Karzinom, da die zytologische Untersuchung wegen ihrer bei diesen Fällen etwas geringeren Treffsicherheit eher einen diagnostischen Umweg darstellt und die Probeexzision zur histologischen Sicherung des Befundes auf jeden Fall indiziert ist. Die invasiven Stadien weisen dann auch eine entsprechende Symptomatik auf; so fand KERN bei Stadium I des Kollumkarzinoms in 87,8 % der Fälle Hinweissymptome wie Kontakt- und Schmierblutungen, bräunlich blutigen Fluor, Blutungen nach der Menopause, Gewichtsabnahme, in 8,4 % unspezifische Symptome, während nur 3,8 % der Fälle symptomlos waren. Die invasiven Stadien II-IV sind nach der Zusammenstellung von KERN in keinem Fall symptomlos.

Von den 290 Frauen in unserem Untersuchungsgut, bei denen sowohl der untersuchende Arzt als auch der Zytologe einen Karzinomverdacht äußerte, hatten 42 % eine Ektopie, 30,2 % Fluor, 16,6 % Blutungen, 7,7 % eine Umwandlungszone und 3,3 % eine Kolpitis.

Bei 159 = 35,4 % aller zytologisch Verdächtigen bestand bei der Untersuchung durch den Gynäkologen kein Karzinomverdacht. Hier handelt es sich um eine echte Krebsfrüherkennung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung. So wurden denn auch die meisten dieser Fälle in den Jahren 1971 und 1972 gefunden. (s. Abb. 10) Der Hohe Anteil der Patientinnen mit positiven Abstrichen, die vorher Hinweissymptome zeigten, in den Jahren 1974 und 1975 ist darauf zurückzuführen, daß in diesen Jahren die meisten PAP IV+V-Befunde bei stationären PAtientinnen der Universitäts-Fraunklinik Tübingen erhoben wurden.

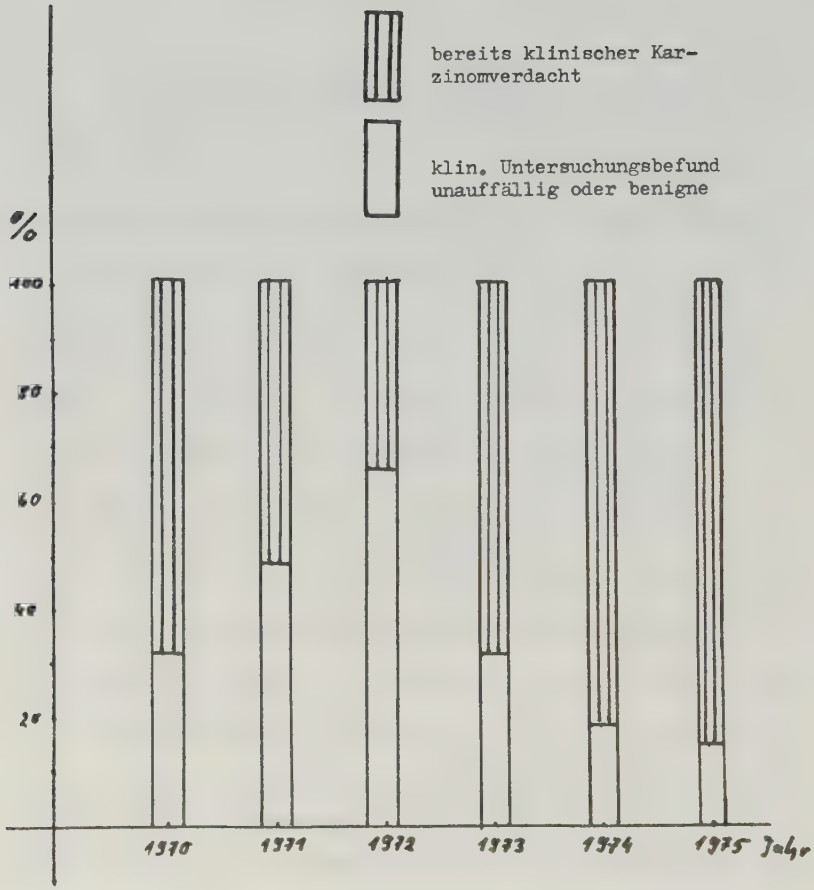


Abb. 10 : Prozentsatz der Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden (PAP IV+V) mit verdächtigen oder unauffälligen klinischen Befunden in den einzelnen Jahren 1970 - 1975

2.4.3 PAPANICOLAOU-Befunde und zytologische Nebenbefunde

Die zytologische Differentialdiagnose vermittelt dem einsendenden Arzt auch wichtige Hinweise zur Therapie bei den sogenannten "Nebenbefunden", vor allem bei Fluor-Infektion mit bakterieller Mischflora, Trichomonaden oder Soor und atrophischen Epithelveränderungen. Auf die Abhängigkeit von PAP-Befunden und zytologischen Nebenbefunden haben KERN-BONTKE (1974) und SCHRAGE (1975) hingewiesen. Danach geht mit der Verunreinigung des Scheidenmilieus nicht allein eine Erhöhung der PAP-III-, sondern auch der PAP-IV,V-Befunde einher. Dysplasieähnliche Veränderungen des Zellbildes sind bei schweren Entzündungen, besonders bei Trichomonadeninfektion (DOHNAL 1972) bekannt.

Tab. 11 : Zytologische Nebenbefunde bei zweifelhaften und positiven Abstrichen im Untersuchungszeitraum 1970-75

Nebenbefunde	PAPANICOLAOU-Befunde					
	III		IV		V	
	n	%	n	%	n	%
Mischflora	1 142	48,6	182	49,7	194	36,9
Trichomonaden	185	7,8	8	2,2	2	0,3
Soor	55	2,3	6	1,6	5	0,9
(Döderlein)	170	7,2	30	8,2	6	1,1
Bakt. Zytolyse	27	1,1	4	1,1	6	1,1
Leukozyten	1 502	64,0	220	60,1	247	47,0
Erythrozyten	718	30,5	101	27,6	236	44,9
Histiozyten	273	11,6	50	13,6	40	7,6
Endozervix-Z	424	18,0	69	18,8	59	11,2
Endometrium-Z	48	2,0	5	1,3	5	0,9
Kernlose Schollen	93	3,9	17	4,6	5	0,9
Detritus	14	0,6	6	1,6	4	0,7
Degener. Zytolyse	52	2,2	8	2,2	6	1,1
Epithelatrophie	2.105	89,6	328	89,4	360	68,6

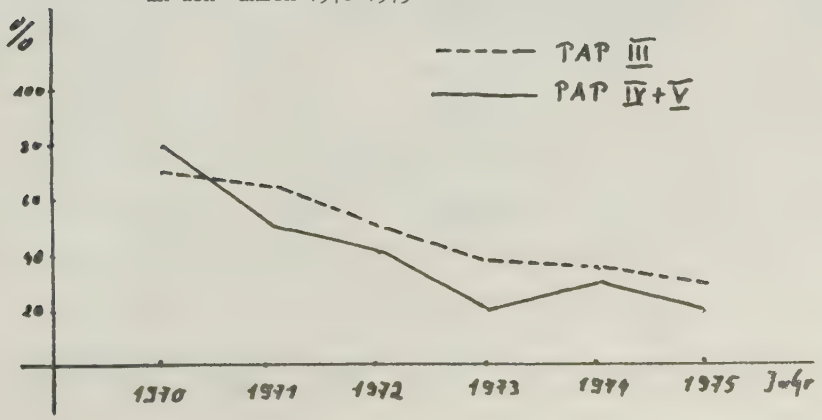
Schlüssige Erhebungen über die durchschnittliche Keimbesiedlung erlauben sich am Patientengut einer Frauenklinik bzw. einer gynäkologischen Praxis nicht, da es - ganz gleich ob klinisch oder poliklinisch betreut - stets eine Auslese nach der Seite der krankhaften Befunde hin darstellt. Dies gilt besonders für Untersuchungen über die normale bzw. über die pathologische Keimbesiedlung von Vagina und Cervix uteri, da ein hoher Prozentsatz von Frauen gerade wegen Ausfluß die gynäkologische Sprechstunde aufsucht. Im Rahmen einer präventiven Zytodiagnostik ergibt sich zwar die Möglichkeit, an einem nicht ausgelesenen Kollektiv Untersuchungen über die Keimbesiedlung der Vagina und der Cervix uteri anzustellen, doch sind in der Literatur recht unterschiedliche Angaben darüber zu finden, da nach den bisherigen Erfahrungen der Grundgedanke der Krebsvorsorgemaßnahmen nur von einem geringen Teil der Bevölkerung realisiert wird. (SCHRAGE 1975) Viele Autoren beschreiben eine höhere Rate an positiven Abstrichen oder histologisch gefundenen Epithelatypien bei gleichzeitig vorhandenen Trichomonaden .(BERTINI et al. 1970, DE CARNERI 1970, DOHNAL 1972).In der Diskussion, wo Ursachen und Folgen für dieses Phänomen zu suchen sind, weisen BERTINI et al. und DRAZANICIC et al.(1969) darauf hin, daß die Zellatypien nach Behandlung der Trichomonaden verschwinden, ihre Ursache also bei den Trichomonaden zu suchen ist. Nach DOHNAL (1972) ist es wahrscheinlicher, daß evtl. Stoffwechselstörungen des atypischen Epithels einen guten Nährboden zur Ansiedlung und Vermehrung von Fremdkeimen vorbereiten.

In diesem Zusammenhang wird auch an den Risikofaktor der mangelnden

Genitalhygiene hingewiesen, außerdem an das Moment der sehr frühen Schwangerschaft mit entsprechenden Veränderungen der Zervix, die ihrerseits eine wirksame Behandlung des gestörten Scheidenmilieus erschweren können.

In unserem Untersuchungsgut konnten Fremdkeime in 60 % aller zweifelhaften und in 45,6 % aller positiven zytologischen Abstrichen festgestellt werden. Die Zahlen dürften aber noch höher liegen, da oft keine Angaben über den bakteriologischen Befund vorliegen. Das Auftreten von Mikroorganismen und Leukozyten im zytologischen Abstrich muß nicht immer mit einer klinisch nachweisbaren Entzündung im Vaginal- und Zervixbereich verknüpft sein. Deshalb wird die Sanierung des Scheidenmilieus als weiterer wichtiger Aspekt der Krebsvorsorgeuntersuchungen von Bedeutung sein. Der sinkende Prozentsatz an entzündlichen Veränderungen in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes dürfte bereits darauf hindeuten, daß diese wichtige Aufgabe der Entzündlungsbehandlung zunehmend von den Ärzten wahrgenommen wird.

Abb. 11 : Prozentsatz der entzündlichen Veränderungen durch Mischflora, Trichomonaden und Soor in den PAP-Gruppen III, IV+V in den Jahren 1970-1975



2.4.4 Einnahme von Ovulationshemmern und zytologischer Befund

Die Frage nach der Anwendung oraler Kontrazeptiva haben 140 (6 %) Patientinnen mit zweifelhaften Befunden und 38 (4,2 %) Patientinnen mit positiven Befunden bejaht. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in vielen Fällen keine Angaben über die Einnahme von Ovulationshemmern vorliegen. Der geringe Prozentsatz mag auch zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß sich die meisten Patientinnen unseres Untersuchungsgutes bereits in einem Alter befinden, wo die Einnahme von Ovulationshemmern nicht mehr aktuell ist. (s. 2.5.1) Die Zunahme des Anteils der Ovulationshemmer einnehmenden Frauen in den Jahren 1974 und 1975 in PAP-Gruppe III deutet darauf hin, daß immer mehr Frauen an der Krebsfrüherkennung teilnehmen, die sich zugleich die "Pille" verschreiben zu lassen (vgl. SCHRAGE 1975). Andererseits ist es auch möglich, daß zur Vermeidung einer klimakterischen Zyklusirregularität Ovulationshemmer vermehrt angewandt werden, oder daß sich mehr Frauen, die schon längere Zeit orale Kontrazeptiva anwenden, wegen der insgeheimen Furcht der Krebsentstehung gynäkologisch kontrollieren lassen.

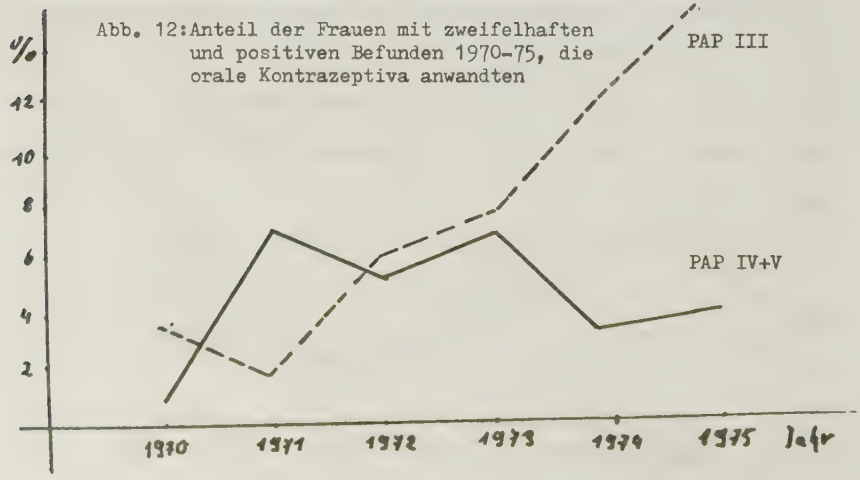


Abb. 12: Anteil der Frauen mit zweifelhaften und positiven Befunden 1970-75, die orale Kontrazeptiva anwandten

Wegen der Frage einer kanzerogenen Wirkung der hormonalen Kontrazeption sind in aller Welt umfangreiche Erhebungen angestellt worden. Bezüglich des Kollumkarzinoms kamen fast alle Untersucher zu dem Ergebnis, daß bei Frauen während der Behandlung mit Ovulationshemmern seltener verdächtige Zellabstriche beobachtet wurden als bei Frauen ohne entsprechende Hormonbehandlung (MÜLLER-RABE 1972).

Tab. 12 : Relative Häufigkeit verdächtiger Vaginal-Smears bei Frauen mit und ohne Ovulationshemmer-Einnahme (nach MÜLLER-RABE)

	Zahl der Frauen	verdächtige Zellabstriche
Orale Ovulationshemmer	19 906	173 = 0,87 %
Kontrollgruppe	70 275	1 299 = 1,84 %

Dagegen bildet nach DALLENBACH-HELLWEG (1971) über die Hälfte der Frauen, die die "Pille" einnahmen, eine entzündliche Ektopie an der Portio aus; außerdem beschreibt sie Dyskariosen in allen Schichten des Epithels. MOHR (1971) berichtet über eine erhöhte Dysplasierate. ALSLEV (1975) fand bei der Verwendung von oralen Kontrazeptiva in 46 % eine Erosion im Gegensatz zu nur 29 % bei Frauen, die keine eingenommen hatten.

Ein erhöhter Anteil an Karzinomen konnte zwar in den meisten Untersuchungen nicht nachgewiesen werden - viele Untersucher halten die mögliche Beobachtungszeit für die Auswertung noch zu kurz - aber Veränderungen, die zum Teil als Karzinomvorstufen bekannt sind, werden häufiger beschrieben. Das bestärkt die Forderung, daß der Gebrauch von Ovulationshemmern unter ständiger ärztlicher Kontrolle mit zytologischer Abstrichuntersuchung stehen muß.

3. SOZIOLOGISCHE ASPEKTE DER ZYTOLOGISCHEN PRÄVENTION

Durch die Auswertung der soziologischen Faktoren Wohnortgröße, Altersverteilung, Kassenzugehörigkeit und Arztwahl bei Frauen mit zweifelhaften und positiven zytologischen Befunden soll untersucht werden, inwieweit sich auch in der sozialen Struktur in den Jahren 1970-1975 ein Wandel vollzogen hat.

5.1 Wohnortgröße der Patientinnen

In den 6 Jahren des Beobachtungszeitraumes kamen durchschnittlich ca. 50 % aller Untersuchten aus Großstädten (Stuttgart mit Umgebung) und industrialisierten Mittelstädten (Tübingen, Reutlingen). Der andere Teil stammte aus Kleinstädten und Dörfern des Schwarzwaldes und der Schwäbischen Alb. Während in dem ersten Kollektiv nur 24,2 %

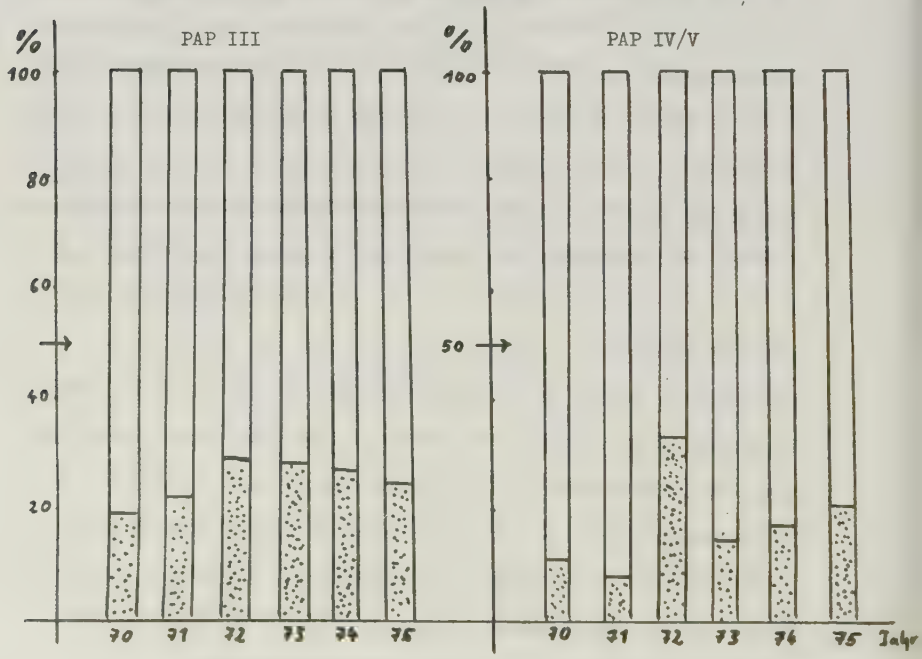
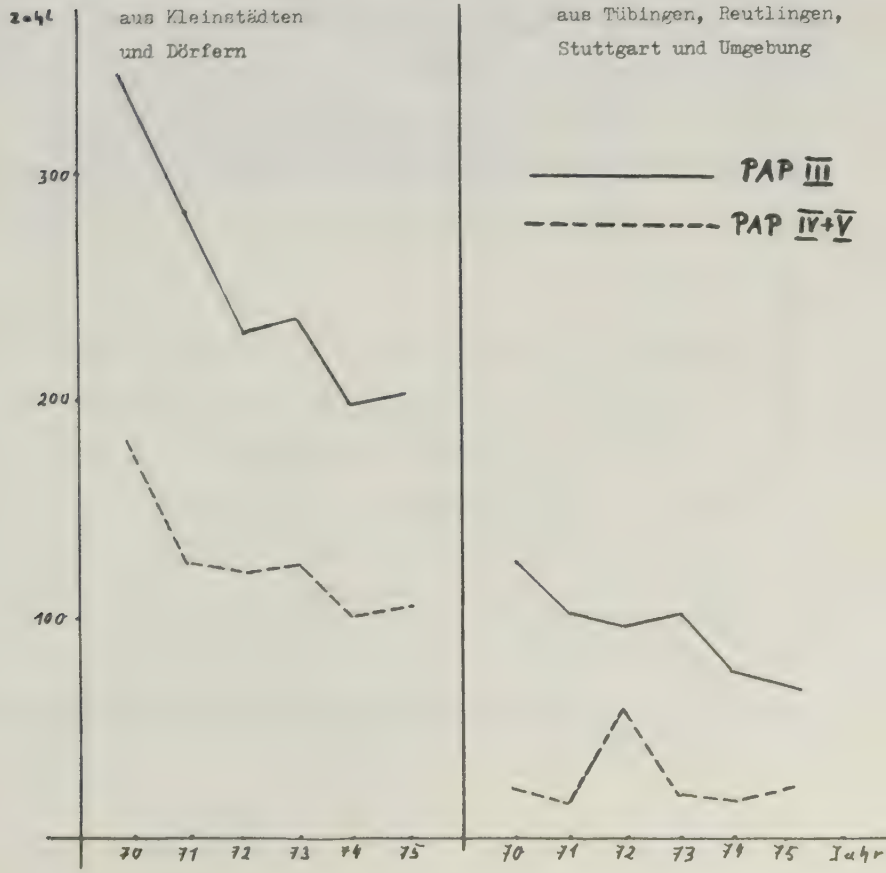


Abb. 13 : Herkunft der Patientinnen mit Abstrichen der PAP-Gruppen III, IV/V 1970-1975

Stuttgart, Tübingen, Reutlingen Kleinstädte und Dörfer

aller zweifelhaften und 17,3 % aller verdächtigen Befunde erfaßt wurden, fanden sich bei den Frauen aus den abgelegeneren Kleinstädten und Dörfern 75,8 % der zweifelhaften und 82,7 % der verdächtigen Befunde. Diese Verteilung deutet darauf hin, daß wegen der immer noch mangelnden Aufklärung und Vorsorge-Untersuchung der ländlichen Bevölkerung die gynäkologische Erstuntersuchung häufig zur Krebsfrüherkennung wird. Auch im Jahresvergleich läßt sich noch keine Entwicklung zu einer ausgewogeneren Verteilung hin erkennen, da nach wie vor aus den Kleinstädten und Dörfern prävalente Fälle erfaßt werden dürften.

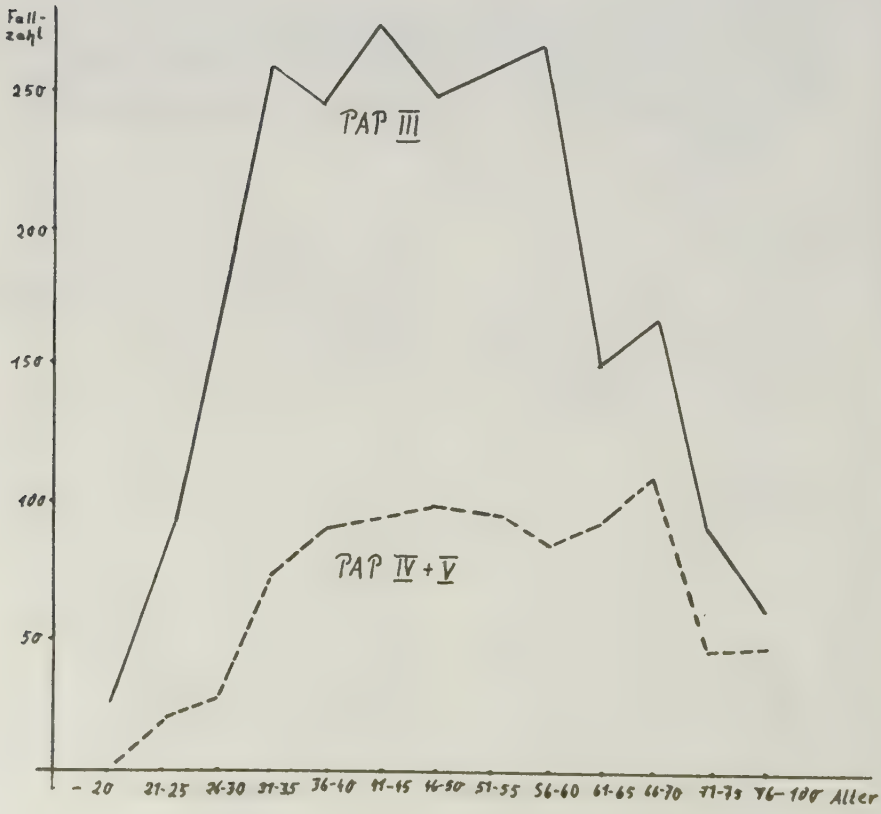
Abb. 14 : Zahl der verdächtigen und zweifelhaften Abstriche bei Frauen



3.2 Altersverteilung

Den folgenden Untersuchungen liegen die Altersangaben von 3 134 Frauen mit zweifelhaften (2 283) und verdächtigen (851) zytologischen Befunden aus den Jahren 1970-1975 zugrunde. Die Auswertung geht von der Zahl der Abstriche aus und nicht von der Zahl der untersuchten Patientinnen. Insgesamt wurden 13 Altersgruppen gebildet.

Abb. 15 : Übersicht über die Altersverteilung von Frauen mit Befunden der PAP-Gruppen III, IV+V



Die Verteilung bestätigt die bekannte Erfahrung, daß das Kollumkarzinom vorwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Bei den Patientinnen mit verdächtigen Befunden waren 54,4 % älter als 50 Jahre. Besonders auffällig ist dabei der hohe Anteil an positiven Abstrichen in der Gruppe der 66-70jährigen (12 % des Gesamtkollektivs der PAP-Gruppen IV+V). Dies deutet auf eine späte Erfassung bei bereits manifesten Symptomen oder klinischen Befunden hin. Da bei Erstuntersuchungen in einer Population auch prävalente Fälle erfaßt werden, liegt die Häufigkeit der positiven Befunde in einer solchen Gruppe über den bekannten Inzidenzraten. Die Zunahme der verdächtigen zytologischen Befunde jenseits des 55. Lebensjahres dürfte auch auf die entzündlich-atrophischen Veränderungen des Zellbilds in diesem Lebensabschnitt zurückzuführen sein. Es drängt sich auch die Frage auf, ob es nicht doch im höheren Alter tatsächlich Karzinome gibt, die sehr rasch invasiv zu wachsen beginnen.

Der relativ hohe Anteil an positiven Befunden in den jüngeren Altersgruppen ist sehr wahrscheinlich damit zu erklären, daß in den PAP-Gruppen IV+V auch die intraepithelialen Karzinome miterfaßt werden, deren Inzidenz ja erheblich höher liegt als die der invasiven und die ja auch den Altersgipfel in jüngeren Altersklassen haben.

Tab. 13 : Durchschnittsalter der Patientinnen mit zweifelhaften und positiven zytologischen Befunden 1970-75

Jahr	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1970-1975
PAP III	48,7	47,2	46,9	47,7	48,4	45,3	47,3 J.
PAP IV/V	55,5	48,1	50,5	52,6	54,7	53,2	52,4 J.

Beim Vergleich des Durchschnittsalters (s. Tab. 13) in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes lassen sich sowohl in PAP-Gruppe III als auch in den PAP-Gruppen IV+V keine wesentlichen Verschiebungen zu den jüngeren Jahrgängen hin erkennen. Die Differenz von fünf Jahren zwischen dem Durchschnittsalter der Frauen mit zweifelhaften und verdächtigen Abstrichen darf wohl als ein weiterer Hinweis auf das in der Literatur angegebene Zeitintervall zwischen Krebsvorstadien und invasivem Krebs gewertet werden. KEPP und STAEMMLER (1970) geben das Durchschnittsalter bei Patientinnen mit Zervixkarzinom mit 50,7 Jahren, OBER et al.(1971) für die einzelnen Stadien I-IV zwischen 46,3 und 60,4 Jahren und FLUHMANN (1971) zwischen 48,5 und 53,8 Jahren an. Nach SOOST (1973) liegt der Häufigkeitsgipfel bei Dysplasien zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr und bei Carcinomata in situ zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Der in unserem Untersuchungsgut durch die Histologie nachgewiesene hohe Anteil an intraepithelialen und invasiven Karzinomen in PAP-Gruppe III mag eine Erklärung sein für das im Vergleich zu anderen Gebieten hohe Durchschnittsalter in dieser Gruppe.

Ein etwas differenzierteres Bild ergibt der Vergleich der Altersverteilung von Frauen mit zweifelhaften Befunden in den beiden Hälften des Beobachtungszeitraumes 1970-1972 und 1973-1975. Lag der Gipfel der Kurve in den ersten drei Jahren noch bei der Gruppe der 56- 60-jährigen, so hat er sich im folgenden Triennium zur Gruppe der 31-35jährigen hin verlagert. (s. Abb.16) Die Verschiebung der Altskurve zu den jungen Altersklassen kann durch das Krebsvorsorgeprogramm bedingt sein. Es ist aber auch möglich, daß eine negative Korrelation besteht zwischen dem zunehmenden Alter und der Beteiligung an den Vorsorgeuntersuchungen und daß junge Frauen das Angebot der ersten Untersuchung in besonders hoher Zahl wahrnehmen.

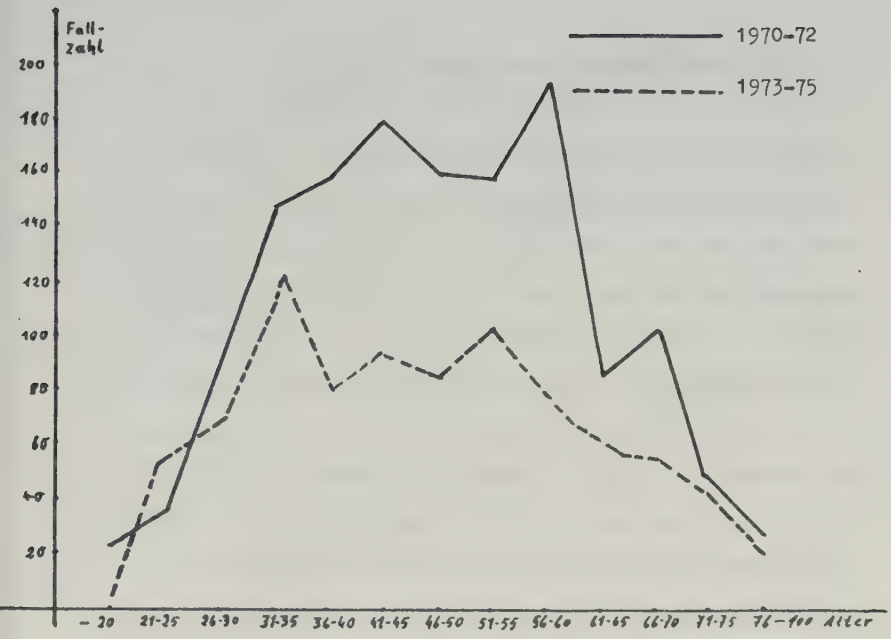


Abb. 16 : Altersverteilung der Frauen mit zweifelhaften Befunden (PAP III) in den Jahren 1970-72 und 1973-75

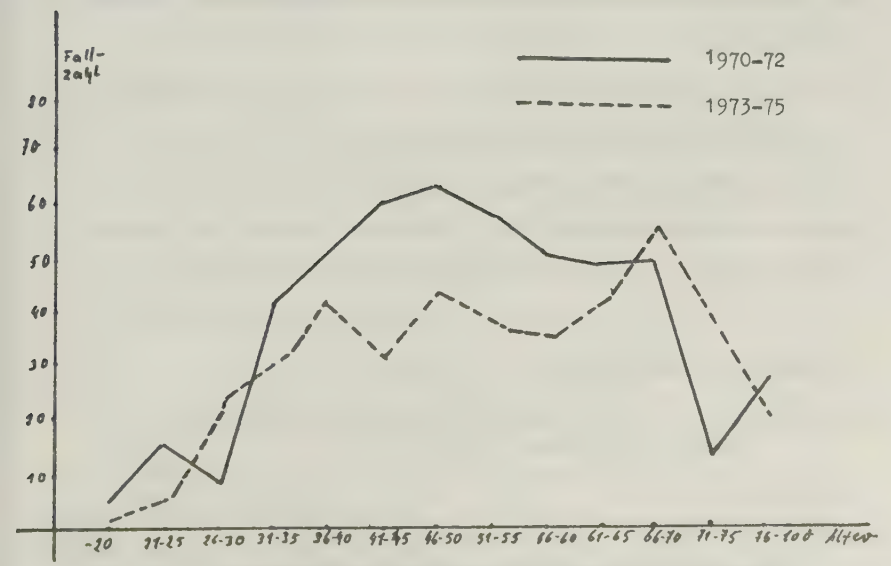


Abb. 17 : Altersverteilung der Frauen mit positiven Befunden (PAP IV+V) in den Jahren 1970-72 und 1973-75

Besondere Aufmerksamkeit ist weiterhin zu richten auf den hohen Anteil der älteren Jahrgänge bei den Frauen mit krebsverdächtigen zytologischen Befunden. Der Vergleich der Altersverteilung in den beiden Triennien des Beobachtungszeitraumes zeigt nach intensivierter Krebsvorsorge in den Jahren 1973-75 eine Abnahme der verdächtigen Befunde bei den Gruppen der 31-65jährigen, dagegen eine Zunahme bei den 66-75jährigen. Die Frage nach den schnell wachsenden invasiven Karzinomen im hohen Alter bleibt bestehen, zumal ein hoher Prozentsatz der positiven Befunde in den Jahren 1973-75 von stationären Patientinnen der Universitätsfrauenklinik stammt, also nicht nur auf entzündlich-atrophische Veränderungen des Zellbilds im hohen Alter zurückzuführen ist.

Auf das Problem der positiven und zweifelhaften Befunde bei Frauen unter 30 Jahren haben verschiedene Autoren aufmerksam gemacht (KUCERA et al. 1974). Die Ausschließung der Frauen dieser Altersgruppe bei den Krebsvorsorgeuntersuchungen kann sich psychologisch ungünstig auswirken, denn durch die gesetzlichen Vorschriften und die herrschende Meinung werden die jungen Frauen darin bestärkt, daß eine Vorsorgeuntersuchung bei ihnen noch unnötig sei.
Daß das Erkrankungsrisiko junger Frauen wesentlich höher ist, als bisher angenommen , zeigt die hohe Rate der zweifelhaften (10,5 %) und positiven (5,6 %) Befunde, die 1970-75 im zytologischen Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bei Frauen bis zum 30. Lebensjahr gefunden wurden. (s. Tab. 14)

Tab. 14 : Anteil von Frauen unter 30 Jahren mit zweifelhaften und positiven Befunden 1970-1975

Jahr	1970		1971		1972		1973		1974		1975	
PAP	III	IV/V	III	IV/V	III	IV/V	III	IV/V	III	IV/V	III	IV/V
n	65	3	46	12	42	9	35	7	35	4	56	11
%	9,8	1,5	9,5	7,9	12,4	5	1o,3	4,8	13	3,3	20,5	8,6

Beachtenswert sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von FURCH und CRAMER (1976). Zweifelhafte und positive zytologische Befunde an der Cervix uteri bei jungen Frauen bis zum 30. Lebensjahr machen in ihrem Material 13 % aller zweifelhaften und positiven Befunde aus. Sie verweisen auf die Ergebnisse aus zwei Fachpraxen, deren Inhaber aus grundsätzlichen vorsorgemedizinischen Erwägungen keine Alterbegrenzung vornahmen, und die 64 von insgesamt 89 in dieser Altersstufe entdeckten Karzinomen und Karzinomvorstufen gefunden haben.

Bei rund einem Drittel der insgesamt 325 jungen Frauen mit zweifelhaften und positiven Befunden wurde in Tübingen eine histologische Klärung vorgenommen. Bei 7 Patientinnen unter 30 Jahren lag bereits ein invasives Plattenepithelkarzinom der Zervix vor, 24 zeigten Carcinomata in situ, 29 schwere Dysplasien und 16 leichte Dysplasien. Die Zahlen machen deutlich, daß eine prinzipielle Ausschließung der Frauen unter 30 Jahren von den gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen nicht länger zu verantworten ist. Der jährlichen zytologischen Untersuchung aller Frauen, ohne Rücksicht auf das Alter, stehen die hohen Kosten, die für das Auffinden eines Karzinoms oder Oberflächenkarzinoms der Zervix veranschlagt werden, entgegen. Andererseits kann ein Verfahren, das wie die Zytologie geeignet ist, die Diagnose des Zervixkarzinoms entscheidend vorzuverlegen, den jungen Frauen nicht vorenthalten werden.

Tab. 15 : Histologisch nachgewiesene Zervixkarzinome und Vorstadien bei Frauen unter 30 Jahren 1970-1975

	leichte Dysplasien	schwere Dysplasien	Ca in situ	invas. Karzin.
1970			5	1
1971	3	12	9	
1972	3	9	3	1
1973	4		2	1
1974	2	5	2	2
1975	4	2	3	2

3.3 Kassenzugehörigkeit

Bei 1 163 Patientinnen mit zytologischen Befunden der PAP- Gruppen III-V war die Kasse angegeben, die die Kosten der Abstrichentnahme und Beurteilung getragen hatte. Von 931 (100 %) Frauen mit zweifelhaften Befunden gehörten 728 (78,2 %) in den Zuständigkeits der RVO- Kassen und 213 (21,8 %) waren bei Ersatzkassen versichert. Bei 232 (100 %) verdächtigen Abstrichen übernahm in 185 (79,8 %) Fällen eine RVO-Kasse und in 47 (20,2 %) Fällen eine Ersatzkasse die Kosten.

Da die soziale Schichtung innerhalb der Kassen heute sehr unterschiedlich ist, erlauben die Ergebnisse der Krebsvorsorge kaum eine Aussage über unterschiedliche Karzinomrisiken in Abhängigkeit der sozialen Struktur einzelner Bevölkerungskollektive. Die Häufigkeiten positiver klinischer und zytologischer Befunde in Abhängigkeit der Kassenzugehörigkeit weisen nach SCHRAGE (1975) in Südwürttemberg keine merklichen Unterschiede auf.

Im vorliegenden Untersuchungsgut ist von 1970-1975 bei den Versicherten der RVO-Kassen ein deutlicher Rückgang des bei der Einführung der Krebsvorsorge erstaunlich hohen Anteils an zweifelhaften Befunden festzustellen (s. Abb. 18). Dagegen haben die positiven Befunde im Jahr 1972 besonders stark zugenommen, was auf die große Zahl der bei der gynäkologischen Erstuntersuchung bereits erkrankten Frauen zurückzuführen sein dürfte.

Bei den Versicherten der Ersatzkassen hat die Zahl sowohl der zweifelhaften als auchder verdächtigen Befunde im Jahr 1973 einen auffallenden Gipfelpunkt erreicht. Hier haben sich wohl die Frauen vermehrt durch die Propaganda der "Intensivierten Krebsvorsorgewoche" zu einer Abstrichentnahme motivieren lassen.

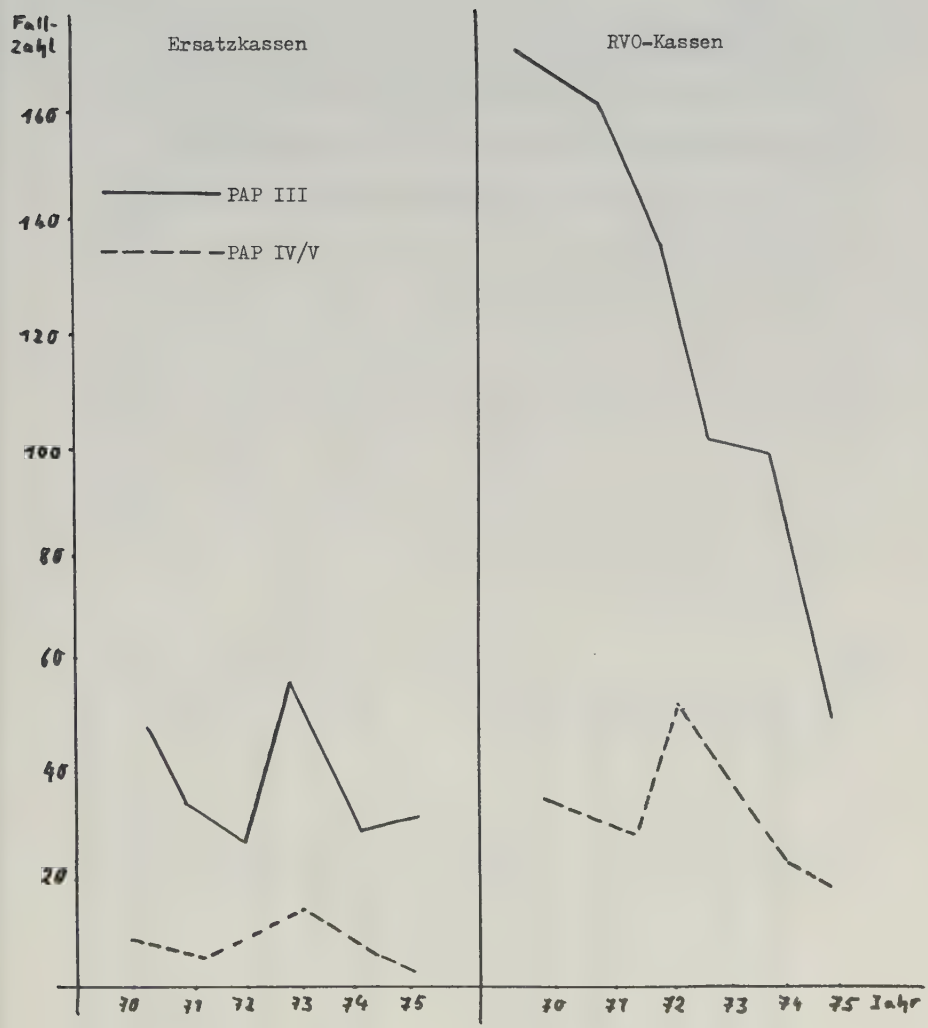
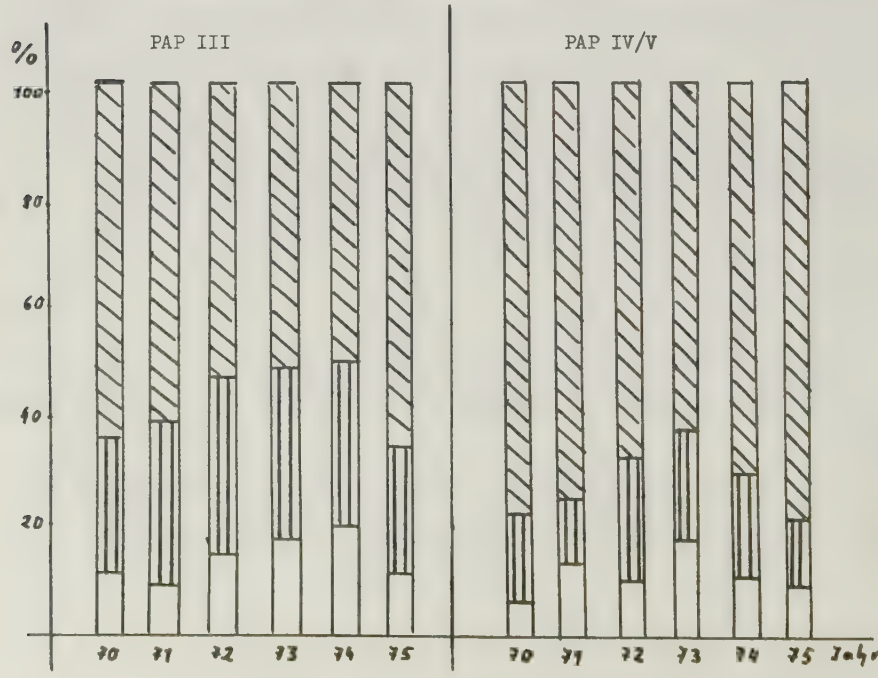


Abb. 18 : Verteilung der zweifelhaften und positiven Abstriche auf RVO- und Ersatzkassen

3.4 Arztwahl

Wie wichtig die Einbeziehung der Ärzte für Allgemeinmedizin in das Vorsorgeprogramm ist, zeigt die Tatsache, daß die Praktiker im gesamten Beobachtungszeitraum bereits 12,7 % aller zweifelhaften und 9,5 % aller verdächtigen Befunde erhoben haben. Im selben Zeitraum wurden von den niedergelassenen Frauenärzten 28,2 % aller zweifelhaften und 17 % aller verdächtigen Befunde erfaßt. Gerade die Ärzte für Allgemeinmedizin können als Hausärzte auch die Patientinnen erreichen, die normalerweise nicht zur Vorsorgeuntersuchung eventuell in die nächste Stadt fahren würden.

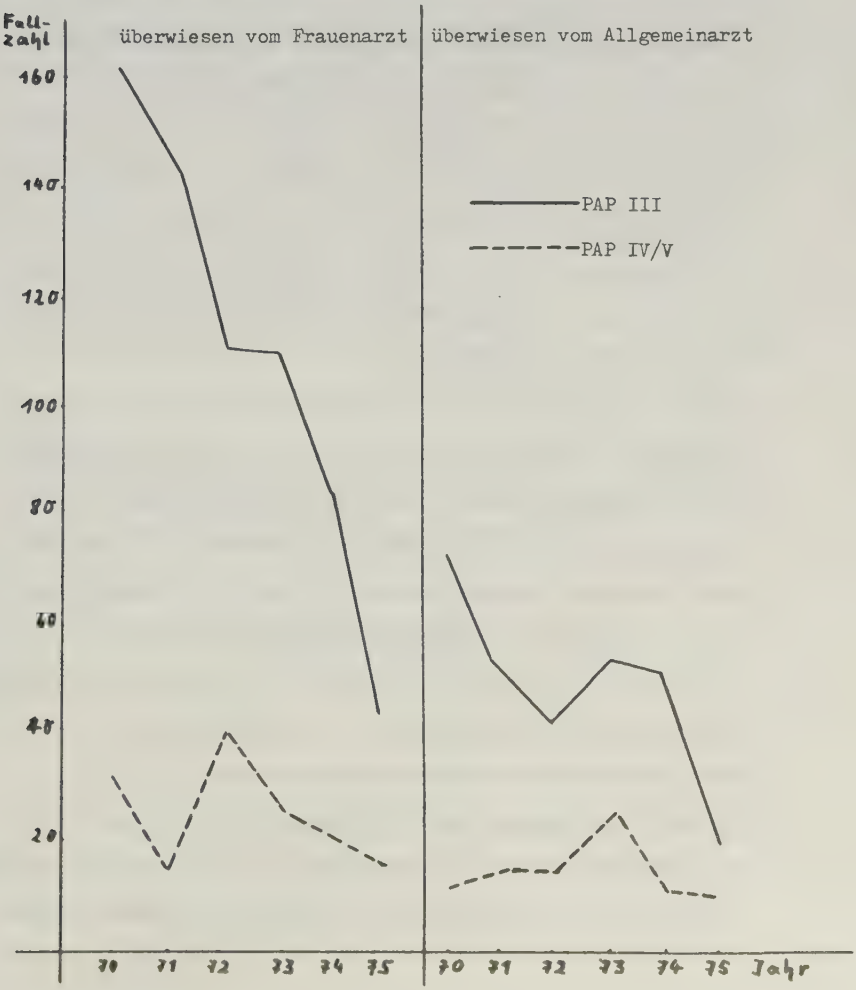
Abb. 19 : Prozentualer Anteil der von den Frauenärzten und den Ärzten für Allgemeinmedizin erfaßten zweifelhaften und verdächtigen Befunde in den Jahren 1970-1975



Der Anteil der von den Ärzten für Allgemeinmedizin erfaßten zweifelhaften Befunde stieg allmählich von 11 % im Jahre 1970 auf 19 % im Jahre 1974 an und sank im Jahr 1975 wieder auf 10 % ab. Die meisten verdächtigen Befunde (16 %) erhoben die Praktiker im Jahr 1973, dem Jahr der intensivierten Krebsvorsorge.

Bei den Frauenärzten hat sich der Anteil sowohl der zweifelhaften als auch der verdächtigen Befunde nahezu konstant erhalten.

Abb. 20 : Zahl der zweifelhaften und verdächtigen Befunde 1970-75



4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchungen als Pflichtleistung der Krankenkassen im Jahre 1971 wird die gynäkologische Zytodiagnostik einem generellen Wandel unterworfen:

a) Im Einzugsgebiet des Zytologischen Laboratoriums der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zeichnet sich die Entwicklung der gynäkologischen Zytologie von der Krebsfrühdiagnostik zur Krebsvorsorge durch einen sprunghaften Anstieg der jährlichen Untersuchungen ab. Erstmals werden außer den vorselektionierten Kollektiven auch weitere Kreise der Bevölkerung durch das "Screening" erfaßt.

b) Da sich im Untersuchungszeitraum bis zum Jahre 1975 eine zunehmende Zahl gesunder Frauen vorsorglich untersuchen ließ, sinkt der Prozentsatz der der zweifelhaften und positiven zytologischen Befunde kontinuierlich ab. (PAP III: 2,7-0,8 %; PAP IV:0,3-0,1 %; PAP V:0,5-0,3 %) Der Anteil der einzelnen PAP-Befundgruppen liegt innerhalb der bekannten Schwankungsbreite.

c) Wegen des zunehmenden Anteils der negativen Befunde hat sich der Aufwand zur Erhebung eines positiven Befundes nahezu verdoppelt.

d) Erwartungsgemäß vollzieht sich in den einzelnen Kollektiven des heterogenen Untersuchungsgutes eine unterschiedliche Entwicklung. Nach Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen suchen die Frauen vermehrt die niedergelassenen Ärzte auf, und diese erfassen häufiger Portioveränderungen, die einer klinischen Behandlung zugeführt werden. Daher werden auch in der gynäkologischen Poliklinik weniger zweifelhafte und positive Fälle erfaßt.

e) Da bei der zytologischen Methodik nach Malignitätskriterien am abgeschilferten Zellmaterial gesucht wird, ist eine relativ hohe Übereinstimmung mit der endgültigen histologischen Diagnose gegeben.

Die Treffsicherheit lag im Durchschnitt bei 94,4 % und hat sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes von 91,1 % (1970) auf 96,7 % (1975) verbessert.

f) Innerhalb von 6 Jahren ist die Anzahl der histologisch bestätigten invasiven Kollumkarzinome um die Hälfte zurückgegangen, während Dysplasien und Carcinomata in situ nach Einführung der allgemeinen Krebsvorsorgeuntersuchungen besonders in den Jahren 1971 und 1972 vermehrt gefunden wurden und nunmehr anteilsmäßig über den invasiven Krebsstadien liegen. Wenn durch eine noch höhere Beteiligung an der Vorsorge diese Entwicklung auch in Zukunft anhält, so darf man erwarten, daß sich die Häufigkeit der intraepithelialen und invasiven Krebsstadien allmählich auf deren Inzidenzraten einspielt und eine gleichbleibend niedrige Größe darstellt.

g) Auch die Relation der klinischen Symptomatik zu den zytologischen Befunden hat sich mit der Zunahme der Vorsorge-Untersuchungen verändert. Da die Dysplasien und Carcinomata in situ oft keine Beschwerden machen und auch invasive Karzinome nicht immer klinische Symptome zeigen, hat die Zahl der allein durch die Zytodiagnostik entdeckten karzinomatösen Vor- und Frühstadien zugenommen.

h) Die zytologische Differentialdiagnose vermittelt dem einsendenden Arzt auch wichtige Hinweise auf den endokrinen Status des Vaginalepithels und die Fluor-Infektion mit bakterieller Mischflora, Trichomonaden oder Soor. In 60 % aller zweifelhaften und 45,6 % aller positiven zytologischen Abstriche konnten Fremdkeime festgestellt werden. Der sinkende Prozentsatz an entzündlichen Veränderungen 1970-1975 deutet darauf hin, daß die wichtige Aufgabe der Entzündungsbehandlung zunehmend von den Ärzten wahrgenommen wird.

j) Bei der weiterhin dringend notwendigen Intensivierung der Krebsvorsorge sind eine Reihe von soziologischen Faktoren zu beachten. So ist die Häufigkeit von zweifelhaften und positiven zytologischen Befunden immer noch von der Wohnortgröße der Patientinnen abhängig. Vor allem Frauen in Kleinstädten und Dörfern des Schwarzwaldes und der Schwäbischen Alb müssen verstärkt zur Vorsorge motiviert werden, da hier häufiger die gynäkologische Erstuntersuchung zur Krebsfrüherkennung wird.

k) Den Ärzten für Allgemeinmedizin kommt bei der Krebsvorsorge eine bedeutende Rolle zu, da in deren Klientel bei Erstuntersuchungen entsprechend gehäuft pathologische Befunde erfaßt werden.

l) Wie die Altersverteilung zeigt, werden besonders ältere Frauen oft zu spät bei bereits manifesten Symptomen oder klinischen Befunden erfaßt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit verdächtigen Abstrichen hat sich 1970-1975 kaum verändert und lag bei 52 Jahren. Frauen mit zweifelhaften Befunden waren durchschnittlich 5 Jahre jünger.

m) Eine prinzipielle Ausschließung der 20-30jährigen Frauen von den den gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen ist nicht mehr zu verantworten, da bereits ohne Screening eine hohe Zahl an intraepithelialen Krebsstadien in dieser Altersgruppe beobachtet werden konnte.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ALSLEV, A.: Reihenuntersuchung zur Früherkennung des Kollumkarzinoms in Schleswig-Holstein
Med. Diss. Kiel (1975)

BAJARDI, F.: Früherkennung des gynäkologischen Karzinoms mittels Einsendezytologie
Bayer. Ärztebl. 5 (1973) 458

BAJARDI, F.: Praktische Erfahrungen in der gynäkologischen Krebsvorsorge
2. Fortbildungstagung f. Klin. Zytologie, München 1973, Kongreßband

BAYRLE, J.W.: Zytologische Statistik,
Med. Diss. München (1971)

BENZ, J.J., M. LITSCHGI, B. BAUMANN : Positiver Zytologiebefund als erster diagnostischer Hinweis
Dtsch. Ärztebl. 71 (1974) 294-295

BERGHOFEN, H.: Der Einfluß sozialer Faktoren auf die Krebsfrüherkennung am Beispiel des Carcinoma in situ der Cervix uteri
Med. Diss. Erlangen-Nürnberg (1972)

BERTINI, B., M. HORNSTEIN : The Epidemiology of Trichomoniasis an the Role of this infection in the Development of the Carcinoma of the Cervix
Acta Cytol. 14 (1970) 325-332

BOSCHAN, H.W.: Gynäkologische Zytodiagnostik für Klinik und Praxis;
Berlin-New York 1973

BOYES, D.A.: The British Columbia Screening Program
Obstet. gynec. Surv. 24 (1969) 1005-1011

BREINL, H.: Zytologische Differentialdiagnose praemaligner und maligner Epithelprozesse im Bereich der Cervix uteri;
2. Arbeitstagung für Zytologie, Wengen 1971, Kongreßband

BURGHARDT, E.: Histologische Frühdiagnose des Zervixkrebses;
Thieme, Stuttgart 1972

CHRISTOPHERSON, W.M., J.E. PARKER, W.M. MENDEZ, F.E. LUNDIN : Cervix Cancer, Death Rates and Mass Cytologic Screening,
Cancer 26 (1970) 808-811

DALLENBACH-HELLWEG, G.: Portioveränderungen unter Ovulationshemmern mit 2 Diskussionsbeiträgen
Dtsch. Ärztebl. 67 (1971) 2288-2290

DECARNERI, I.: Vaginal Trichomoniasis and Precancerous States of the Cervix : A Preliminary Report
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 77 (1970) 1016-1018

DOHNAL, V.D.: Die Bedeutung der Trichomonadeninfektion für die Pathogenese entzündlicher Scheidenerkrankungen;
Mitteilungsdienst der GBK Nordrhein-Westfalen 6, (1972) 361-375

DRAZANCIC, A., B. KRISTULOVIC, J. IVIC : Trichomoniasis vaginalis und Portioveränderungen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969) 914-919

FLUHMANN, P.: Klinik und Früherfassung des Zervixkarzinoms;
2. Arbeitstagung für Klin. Zytologie, Wengen 1971
Kongreßband

FURCH, W., H. CRAMER : Zytologische Zervixuntersuchungen bei Frauen bis zum 30. Lebensjahr
Dtsch. Ärztebl. 33 (1976) 2119-2122

GRÜN, von der,E., F. CONRAD: Ergebnisse der Zytologie aus einer Frauenfachpraxis
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973) 584-585

GUHR, O.: Hormonal induzierte Portioveränderungen unter Ovulationshemmern
Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 776-768

HAMPERL, H.: Histologische Frühdiagnose des Zervixkarzinoms;
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 814

HILDEBRANDT, R.: Statistische Ergebnisse der zytologischen Diagnostik im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms; Med. Diss. Berlin (1974)

HIRSCHMANN, M.: Untersuchung von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Einwirkung objektiver und subjektiver Faktoren gegenüber der Inanspruchnahme der Früherkennungs-Untersuchungen auf Krebs bei Frauen und Männern;
Med. Diss. Ulm 1975

HOFFMANN, J., L.ROMMEL, E. ZIEGEL : Die Bedeutung der Zytologie für die Früherkennung des Zervixkarzinoms;
Zbl. Gynäk. 96 (1974) 1016-1020

HUGHES, R.R.: Errors in the Use of the Pap Smear;
South. Med. J. 65 (1972) 575-578

JUNGHANS, E., V. SACHS : Hat die Prävention des Zervixkarzinoms einen Einfluß auf die Gesamtmorbidität an Krebs ?
Med. Welt 24 (1973) 768-770

KEPP, R., H.-J. STÄMMLER : Lehrbuch der Gynäkologie;
Thieme, Stuttgart 1970

KERN, G.: Carcinoma in situ
Springer, Berlin Göttingen, Heidelberg, New York 1964

KERN-BONTKE, E., H. Gräfin zu EULENBURG : Erfahrungen eines Einsendelaboratoriums;
Geburtsh. und Frauenheilk. 34 (1974) 109

KOCH, F., G. STAKEMANN : Population screening for cervical carcinoma in the Borough of Frederiksberg
Acta obstet. gynec. scand. 46, Suppl. 9 (1967) 77-84

KÖNIG, P.A.: Entwicklungstendenz und Effizienz gynäkologischer Vorsorgeuntersuchungen aufgrund zytologischer Befundauswertung
Ärztebl. Baden-Württemberg 10 (1972)

KÖNIG, P.A.: Primäre und sekundäre Prävention des Uteruskarzinoms durch gynäkologische Zytologie in retrospektiven und prospektiven Aspekten.
In: Neue Aspekte in Diagnose und Therapie des Genitalkarzinoms der Frau, Herausgeber KÖNIG, P.A., A. PFLEIDERER, Enke, Stuttgart 1973

KOLSTAD, P.: Cytological mass screening of a defined population
Acta obstet. gynec scand. 44, Suppl. 3,50 (1969)

KOLTERMANN-STAFFELD, K.: Analyse einer vergleichenden Untersuchung von zytologischen, histologischen und kolposkopischen Befunden an 2 449 operierten Uteri;
Med. Diss. Marburg 1975

KUCERA, H., R. KUBISTA, L. KUPKA : Das invasive Zervixkarzinom bei jungen Frauen
Geburtsh. und Frauenheilk. 34 (1974) 1029-1033

LOHMEYER, H., D. TENHAEFF, TH.M. RIEBARTSCH :Kollumkarzinom und soziale Bevölkerungsstruktur
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 691

MEISELS, A.; Das Zervixkarzinom
2. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie, München 1973, Kongreßband

MÖBIUS, G., J. GEILING, J.v. ZENKER : Zur Früherfassung des Zervixkarzinoms. Arbeitsweise, Ergebnisse und ökonomische Aspekte der zytologischen Abteilung eines pathologischen Institutes
Dtsch. GesundhWes. 27, (1972) 541-549

MOHR, H.J.: Die Epithelveränderungen der Portio- und Zervixschleimhaut ohne und bei Ovulationshemmereinwirkung;
2. Arbeitstagung "Gynäkologische Morphologie" in Mannheim am 19. 11. 1971, Kongreßband

MÜLLER-RABE, H.D.: Kritische Stellungnahme zur Frage der kanzerogenen Wirkung der Ovulationshemmer
Med. Diss. München 1972

NEUMANN, G.: Krebsvorsorgeuntersuchungen - Wunsch und Wirklichkeit
Med. Welt 22 (1971) 1033-1036

NEUMANN, G.: Früherkennung des Kollumkarzinoms. Möglichkeiten der Abgrenzung von Risikogruppen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 32 (1972) 564

NEUMANN, G.: Die Kosten der Krebsfrüherkennung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 8 (1975) 615-618

OBER, K.G. : zit. von WACEK, Klinik und Früherfassung des Zervixkarzinoms
2. Arbeitstagung f. Klin. Zytologie, Wengen 1971
Kongreßband

OESER, H., K. Rach : Die Effektivität einer präventiven Krebsbekämpfung
Dtsch. med Wschr. 94, (1969) 2015-2018

OLLESCH, K.H.: Ergebnisse der Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Kollumkarzinoms in Baden-Württemberg;
Med. Diss. Tübingen 1972

PAULI, H.K.: Krebsvorsorge bei der Frau. Eine Medizin-Soziologische Untersuchung
Erlanger Habilitationsschrift 1972

PEDERSEN, E., K. HØEG, P. KOLSTAD : Mass screening for cancer of the uterine cervix in Ostfold County, Norway; An experiment second report of the Norwegian Cancer Society;
Acta obstet. gynec. scand. 50, Suppl. 11 (1971) 1-18

PELLER, S.: Krebsprophylaxe und das Prinzip der inversen Assoziation
Krebsarzt 21 (1966) 39-56

PELLER, S.: Weitere Beiträge zum Prinzip der inversen Assoziation;
Krebsarzt 23 (1968) 242-250

PFLANZ, M.: Kritik an der Zytologie als Massen-Screening-Verfahren;
Fortschr. Med. 92 (1974) 35-41

RETSCH, H.H.: Folgerungen aus einem fünfjährigen zytologischen Krebssuchprogramm der GBK
Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e.V. 6 (1972) 277-286

SCHÄFER, H., M. BLOHMKE : Zwischenbilanz der Vorsorgeuntersuchungen - Die Suche nach Risikofaktoren. Probleme in Gegenwart und Zukunft
ASP 8, 1 (1973) 1-6

SCHRAGE, R.: Die Krebsfrüherkennung bei der Frau. Bilanz der Ergebnisse und Bedeutung der Dokumentation für die Entwicklung der Krebsvorsorge
Tübinger Habilitationsschrift 1975

SCHRAGE, R.: Ergebnisse der Krebsfrüherkennung bei der Frau;
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976) 774-779

SEIDL, ST.: Praktische Karzinom-Frühdiagnostik in der Gynäkologie;
Stuttgart 1974

SMOLKA, H., H.-J. SOOST : Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik, Stuttgart 1971, 3. Aufl.

SOOST, H.-J.: Zytologie und Histologie der Vorstadien des Kollumkarzinoms
2. Arbeitstagung f. Klin. Zytologie, Wengen 1971, Kongreßband

SOOST, H.-J.: Statistische Ergebnisse der Krebsvorsorge-Untersuchungen bei Frauen
2. Fortbildungstagung für Klin. Zytologie, München 1973, Kongreßband

STEGNER, H.-E., H. SACHS : Gynäkologische Zytologie
Enke, Stuttgart 1973

ZINSER, H.K.: Epidemiologie des Zervixkarzinoms
2. Fortbildungstagung f. Klin. Zytologie, München 1973, Kongreßband

Für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Beratung und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. König herzlich bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 16. 6. 1949 wurde ich, Johannes Helmle, als Sohn des Landwirts Anton Helmle und seiner Ehefrau Franziska Helmle in Ellwangen/J geboren.

Nach vier Grundschuljahren in Pfahlheim besuchte ich ab 1960 das Deutschorden-Gymnasium in Bad Mergentheim und ab 1965 das Peutinger-Gymnasium in Ellwangen, wo ich am 14. 6. 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Katholischen Theologie, das ich nach dem Philosophikum an der Universität Wien fortsetzte und im Februar 1973 in Tübingen mit der theologischen Schlußprüfung abschloß.

Ab Sommersemester 1972 studierte ich gleichzeitig an der Universität Tübingen Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich gemäß der alten Bestallungsordnung für Ärzte am 5. September 1974, den letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach der neuen Approbationsordnung am 18. Oktober 1978.

Die Ausbildung während des praktischen Jahres erfolgte am Universitätsklinikum Tübingen.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321